

MURILO MARCOS DOS SANTOS

EFEITOS INGESTIVOS E COMPORTAMENTAIS DA
ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA DE 8-OH-DPAT E mCPP EM
POMBOS (*Columba livia*)

FLORIANÓPOLIS, 2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
MESTRADO EM NEUROCIÊNCIAS

EFEITOS INGESTIVOS E COMPORTAMENTAIS DA
ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA DE 8-OH-DPAT E mCPP EM
POMBOS (*Columba livia*)

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de Santa Catarina, para
obtenção do grau de Mestre em
Neurociências

Orientador: Prof. Dr. José Marino Neto

FLORIANÓPOLIS, 2006

Aos meus pais, que acreditaram em mim e me apoiaram em
todos os momentos da minha vida.

Agradeço:

Ao Professor Marino, pelos constantes ensinamentos e pela dedicação, competência e incentivo com as quais conduziu este trabalho

Aos professores da pós-graduação em Neurociências e do departamento de Ciências Fisiológicas

Ao Nivaldo, grande funcionário e amigo

Aos colaboradores Marcelo Herdt e Manuela Felisbino, pelo cuidado e empenho dados a este trabalho

Aos amigos da fisiologia Fabio, Eduardo e Bruno; aos alunos e amigos da pós-graduação em Neurociências e Engenharia Biomédica, aos amigos que fiz nesta cidade e aqueles que já me acompanham de longa data

A Capes pelo apoio financeiro

A todos os animais sacrificados ao longo deste trabalho, o meu profundo respeito.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	16
Animais.....	16
Drogas e injeções.....	16
Protocolos experimentais.....	17
Registro comportamental.....	22
Análise dos resultados.....	24
3 RESULTADOS.....	25
3.1 Perfil horário dos episódios ingestivos após a injeção i.p. de 8-OH-DPAT	28
3.2 Perfil horário dos episódios ingestivos após a injeção i.p. de mCPP	32
3.3 Efeitos ingestivos e comportamentais de injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT no período matutino e vespertino.....	33
3.4 Efeitos ingestivos e comportamentais de injeções sistêmicas de mCPP nos períodos matutino e vespertino.....	59
DISCUSSÃO.....	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99

RESUMO

O presente trabalho investigou os efeitos de injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT (agonista 5-HT_{1A}; 0.06, 0.2, 0.6 e 2 mg/kg) e mCPP (agonista 5-HT_{2C/1B}; 0.3, 1 e 3 mg/kg) sobre os comportamentos de ingestão hídrica e alimentar em pombos domésticos (*Columba livia*). As injeções foram administradas em dois períodos do ciclo claro-escuro, um período matutino (E1, 10 - 13h) caracterizado por ingestão de alimentos pequena e estável e um período vespertino (E2, 14-17 h) caracterizado por alta atividade ingestiva. Os episódios ingestivos e de comportamento de sono, alerta, locomoção, auto-limpeza e exploração foram analisados na primeira hora após a administração da droga em cada período. As injeções de 8-OH-DPAT, tanto em E1 quanto em E2, aumentaram a latência para o consumo de alimento e água e diminuíram o total ingerido após 3 e 24 horas da administração da droga, de forma dose-dependente. A análise comportamental revelou que o 8-OH-DPAT diminuiu a duração de exploração, auto-limpeza e alerta e aumentou a duração do sono na primeira hora investigada de cada período. A administração de mCPP em E1 reduziu a quantidade de alimento ingerido em 3 e 24 horas de registro, porém não se observou efeitos sobre os parâmetros ingestivos de duração, frequência e latência dos episódios ingestivos. Em E2, as injeções de mCPP causaram diminuição na quantidade de alimento ingerido, este efeito foi acompanhado da diminuição do tempo despendido para comer na primeira hora de registro. As injeções de mCPP não alteraram a ingestão hídrica. Em todos animais tratados com mCPP ocorreu diminuição do comportamento de sono e em E1, um aumento na latência para o comportamento de alerta. O mCPP provocou movimentos orofágicos e tremores cervicais anormais mais intensos em E1 (50% dos animais tratados). Estes dados sugerem que: 1) a

administração sistêmica de agonistas receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C} provoca hipofagia em pombos, porém, estes agonistas provocam feitos comportamentais distintos; 2) receptores 5-HT_{1A} em pombos, estão envolvidos no controle do comportamento de sono, aumentando a duração e diminuindo a latência para o primeiro episódio deste comportamento; 3) receptores 5-HT_{2C} participam do controle serotoninérgico inibitório da ingestão de alimento; 4) a função destes receptores, assim como o observado em mamíferos, apresenta variações ao longo do dia.

ABSTRACT

The present work investigated the effects of systemic injections of 8-OH-DPAT (a 5-HT_{1A} agonist; 0,06, 0,2, 0,6 and 2 mg/kg) and mCPP (a 5-HT_{2C} agonist; 0,3, 1 and 3 mg/kg) on ingestive and non-ingestive behaviors of pigeons (*Columba livia*). Pigeons received injections in two moments of the dark-light cycle: in the morning (E1, 10 - 13h, when pigeons have a low and stable food intake) and in the afternoon (E2, 14-17 h, when pigeons show intense food intake). Ingestive and non-ingestive (sleep, immobility, locomotion and grooming, exploration) behaviors were assessed 1h after drug injections. 8-OH-DPAT injections, either in E1 as much as E2, increased food and water intake latency and decreased meal size 3 and 24 hrs after drug administration. 8-OH-DPAT decreased exploration, grooming, and immobility duration and increased sleep duration in both E1 and E2. mCPP, in E1, decreased meal size 3 and 24 h after drug administration without change in time spent to eat. In E2, mCPP decreased meal size and the time spent to eat in the first hour of experiment. mCPP injections do not change water intake. mCPP decreased sleep duration in E1, and increased latency of immobility. mCPP evoke intense orophagic movements and head shake in E1 (50% of animals). These data suggest: 1) systemic administration of 5-HT_{1A} or 5-HT_{2C} agonists evoke hypophagic effects in pigeons with opposed changes in behaviors; 2) pigeon 5-HT_{1A} receptors are involved in the control of sleep; 3) 5-HT_{2C} receptors have a role in serotonergic inhibitory control of food intake; 4) these receptors may express variations during the light-dark cycle similar to those observed in mammals.

INTRODUÇÃO

A ingestão de alimento é parte crucial da homeostase energética necessária para a manutenção da vida e o sistema que controla esse comportamento é complexo, envolvendo vários fatores originados tanto no meio interno como no meio externo (Morley, 1987; York, 1990; Greger, 1996). Segundo Blundell (1991) este sistema está organizado em três níveis: 1) eventos psicológicos, dos quais fazem parte a percepção da fome, o apetite específico para determinados nutrientes e o aspecto hedônico do alimento; 2) a fisiologia periférica e eventos metabólicos, os quais englobam informações aferentes que controlam a ingestão de alimento antes e imediatamente após a ingestão, por meio de mecanorreceptores e quimiorreceptores localizados no trato gastrointestinal que monitoram a atividade fisiológica e enviam informações ao cérebro através do nervo vago e 3) sistemas neurotransmissores e interações metabólicas no próprio cérebro, no qual eventos neurais controlam o comportamento ingestivo. Deve ser notado que cada ação do comportamento envolve ou acarreta uma resposta no sistema fisiológico periférico; esses eventos por sua vez são traduzidos em mudanças da atividade neuroquímica cerebral.

Os diversos sistemas neurotransmissores que parecem estar envolvidos no controle do comportamento alimentar incluem as monoaminas (noradrenalina, adrenalina, dopamina e serotonina), os amino ácidos GABA e Glutamato, uma variedade de neuropeptídeos como a colecistocinina, a galanina e o neuropeptídeo Y, e hormônios como a oxitocina e a insulina (para revisão ver: Blundell, 1991; Leiwitz e cols., 1998; Kuenzel e cols., 1999).

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) tem relevante importância para o presente trabalho. Considerável quantidade de evidências se acumulou nas últimas décadas, sugerindo que a serotonina desempenha importante papel inibitório no controle do comportamento alimentar em mamíferos. Os maiores estoques de serotonina estão no sistema gastro-intestinal, onde esta indoleamina atua como neurotransmissor de neurônios entéricos e como substância endócrina ou parácrina liberada de células enterocromafins (presentes na mucosa do estômago ao cólon). A localização da serotonina dentro do sistema gastrointestinal, suas ações em modular a atividade de neurônios entéricos e músculos lisos e seu acesso à corrente sanguínea torna a serotonina um candidato para a mediação do controle inibitório periférico da ingestão de alimentos (Simansky, 1996).

Manipulações farmacológicas que reduzem a neurotransmissão serotoninérgica central estimulam a ingestão de alimento. Assim, a depleção de 5-HT induzida pelo inibidor de síntese para-clorofenilalanina (PCPA) ou pela neurotoxina 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT) promoveram aumento da ingestão de alimento (Saller e Stricher, 1976; Dourisch e cols., 1986). Além disso, várias evidências experimentais com agentes farmacológicos que acentuam a neurotransmissão serotoninérgica central tem inibido a ingestão de alimento. Assim, a administração de fenfluramina e fluoxetina, que promovem aumento da liberação de 5-HT e inibem sua recaptação, diminuem a ingestão de alimento (Garattini e cols., 1986; Fuller e Wong, 1989). Em linha com estes dados, um volume crescente de evidências aponta para a idéia de que alterações na atividade serotoninérgica central possam cumprir um importante papel na fisiopatologia de distúrbios da ingestão de alimentos

em humanos (Leibowitz, 1990; Weltzin e cols., 1994; Brewerton, 1995).

Existem sete tipos ou famílias de receptores para 5-HT, representados como 5-HT₁ à 5-HT₇ - sendo que, cada família, possui subtipos de receptores - com base em suas propriedades estruturais, celulares e farmacológicas (Naumenko e cols., 2001). Os efeitos hipofágicos da serotonina e de seus agonistas parecem ser mediados por diversos subtipos de receptores serotoninérgicos (Bovetto e Richard, 1995; Glennon e Dukat, 1995; Samanin e Grignaschi, 1996) e estudos com antagonistas e análogos estruturais serotoninérgicos revelaram que a saciação induzida por injeções sistêmicas de 5-HT envolve ativação de receptores 5-HT₁ e 5-HT₂ (Kitchener e Dourish, 1994; Simansky, 1996).

Existem numerosas evidências de que a ativação de receptores 5-HT_{1A} induz a um aumento na ingestão de alimentos em mamíferos (Bendotti e Sammanin, 1987; Curzon, 1990; De Vry e cols., 2003; Gilbert e Dourish, 1987; Heslop e Curzon, 1999; Hutson e cols., 1988; Leibowitz, 1990; Montgomery e Grottick, 1999; Samanin e Grignaschi, 1996; Simasky, 1996; Sugimoto e cols., 1999; Voigt e cols., 1995). A administração subcutânea de 8-OH-DPAT (8-hidroxi-2-(di-n-propylamino)tetralina), um agonista seletivo do receptor 5-HT_{1A} (Middlemiss e Fozard, 1983), aumenta a ingestão de alimento em ratos (Dourish e cols., 1985a e 1986b; Fletcher e Davies, 1990; Fletcher e cols., 1991; Currie e Coscina, 1993). Estes efeitos são provocados de forma dose-dependente e são atenuados por antagonistas seletivos de receptores 5-HT_{1A} como. Esta hiperfagia é bloqueada pela depleção central de 5-

HT após administração de paraclorofenilalanina (PCPA) ou de 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT).

Receptores 5-HT_{1A} podem estar localizados pré ou pós-sinapticamente aos terminais serotoninérgicos em diversos distritos cerebrais ou ainda em neurônios serotoninérgicos do tronco cerebral (denominados receptores somato-dendríticos ou receptores pré-sinápticos). A ativação de receptores pré-sinápticos por um agonista de receptores 5-HT_{1A} hiperpolariza a membrana celular, acarretando uma redução nos disparos de neurônios serotoninérgicos, bem como a redução da síntese e liberação de 5-HT nos campos terminais destas células (Martin e cols., 1999). Coletivamente, estes dados sugerem que uma redução na neurotransmissão serotoninérgica provocada pela ativação de receptores 5-HT_{1A} pré-sinápticos possa mediar a hiperfagia induzida pelo 8-OH-DPAT.

Os efeitos do 8-OH-DPAT sobre a ingestão de alimentos são fenômenos relacionados à dose, que sugere uma consequência direta da localização neuroanatômica destes receptores (De Vry, 2003). Assim, a administração de baixas doses de 8-OH-DPAT ativa auto-receptores pré-sinápticos, diminuindo o metabolismo serotoninérgico e aumentando o consumo alimentar, enquanto que altas doses ativam receptores pós-sinápticos, reduzindo a ingestão de alimentos (Dourish e cols., 1985a., Ebenezer, 1992). Entretanto, o efeito hipofágico de altas doses de ipsapirona (agonista 5-HT_{1A}) parece ocorrer devido a um efeito motor não condicionado (De Vry et al., 1991), ou induzido por efeitos aversivos (De Vry (1993). Porém, na dose de 10 mg/kg, a ipsapirona diminuiu a ingestão de alimentos sem apresentar efeitos locomotores.

A administração de agonistas de receptores 5-HT_{1A} que aumentam a ingestão de alimentos em ratos saciados suprime a ingestão em animais privados de alimento. De fato, a administração de 8-OH-DPAT tanto em ratos quanto em porcos parece causar efeitos ambivalentes: em animais privados de alimento, esta droga não provoca efeito ou causa pequena inibição do comportamento ingestivo; porém, em animais saciados, provoca intensa hiperfagia (Bendotti e Samanin, 1987; Baldwin e Riva, 1995; Ebenezzer e cols., 1999; Voigt e cols., 2000, De Vry, 2000, De Vry, 2003).

Existem evidências de que os efeitos serotoninérgicos na ingestão de alimento são mediados, em parte, pela ativação de receptores 5-HT_{2C} no hipotálamo (Kennett e Curzon, 1991; Kennett e cols., 1994).

Em camundongos mutantes (Knock-out) que não expressam receptores 5-HT_{2C} foi observada obesidade nos animais quando adultos (Dourish e cols., 1997; Tecott e cols., 1997). Esses animais apresentaram hiperfagia e ingeriram grandes refeições, indicando um déficit na saciedade (Tecott e cols., 1997). Os camundongos mutantes demonstraram ser menos sensíveis ao efeito da fenfluramina, como supressora da ingestão, refletindo um distúrbio específico na função serotoninérgica (Dourish e cols., 1997).

Em uma variedade de protocolos experimentais, o mCPP (1-3-[clorofenil] piperazina), um agonista de receptores 5-HT_{2C/1B} (Fuller e cols., 1981a), provocou a redução da ingestão alimentar (Halford e cols., 1998; Kitchener e Dourish, 1994; Lee e Simanski, 1997; Samanin e Grignaschi, 1996; Schreiber e cols., 2000; Simansky e Vaidya, 1990). A administração sistêmica do mCPP provocou hipofagia em humanos (Dourish e cols., 1992) e em outros mamíferos (Kennett e Curzon, 1991). A

injeção sistêmica de mCPP reduziu a ingestão alimentar de ratos saciados (Kennett e cols., 1987; Dourish, 1992) e de ratos submetidos ao jejum (Samanin e cols., 1975).

Dados na literatura sugerem que o mCPP provoca hipofagia dose-dependente na primeira hora (Kitchener and Dourish, 1994) sem alterar comportamentos locomotores (Bonhaus et al., 1997) ou atividade exploratória (Kitchener and Dourish, 1994). Após aproximadamente duas horas, um mecanismo de rebote alimentar parece estar envolvido e parte da diminuição da ingesta é compensada. Ao final de 24h após a administração de mCPP, observa-se uma pequena queda na quantidade de ração ingerida pois parte do grande efeito hipofagiante da primeira hora é compensado nas horas seguintes. (Rice e Corwin, 2002).

Agonistas de receptores 5-HT_{2C} também têm afinidade por receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{2A} (Halford e cols., 1997; De Vry e cols., 2003). O uso de antagonistas serotoninérgicos como a Ketanserina, metersegida e mianserina, reforçam a idéia de que os efeitos hipofágicos do mCPP são mediados por receptores 5-HT_{2C} (Kennett e Kurzon, 1991).

Componentes que estimulam receptores 5-HT_{2C} e/ou 5-HT_{1B} induzem hipofagia em uma variedade de espécies, mais precisamente pelo aumento do estado de saciedade (Blundell, 1998; De Vry e Schreiber, 2000; Kennett, 1998) e/ou por atenuar o apetite uma vez que o mCPP aumentou a latência para comer e diminuiu o tamanho da primeira refeição após um período de privação de alimento (Clifton e cols., 1993).

Em adição às suas influências importantes na ingestão de alimentos, manipulações de circuitos 5-HT centrais afetam também o balanço entre a ingestão de água e cloreto de sódio, indicando que tais circuitos possam estar envolvidos em

mecanismos de controle da osmolaridade e do volume do meio interno em mamíferos (Reis, 1990; Menani e cols., 1995; Menani e cols., 1996; Colombari e cols., 1996).

Estudos têm demonstrado efeitos dipsogênicos após a administração sistêmica de agonistas serotoninérgicos e de PCPA (para-clorofenilalanina), um inibidor seletivo da síntese de 5-HT, em ratos (Kikta e cols., 1983; Montgomery e cols., 1986; Reis e cols. 1994). Além disso, considerável quantidade de evidências tem sugerido que a ativação serotoninérgica periférica interage com o sistema renina-angiotensina para induzir um efeito dipsogênico em mamíferos (Simansky, 1996a). Em ratos, a manutenção do efeito dipsogênico induzido pela administração sistêmica de 5-HT depende da integridade do órgão subfornical e do vago abdominal (Simansky e cols., 1982; Hubbard e cols., 1989).

Outros estudos sugerem papel inibitório das vias serotoninérgicas centrais no comportamento de ingestão de água em mamíferos. Em ratos, lesões do núcleo dorsal da rafe provocam um aumento significativo na ingestão de água (Tangaprégasson e cols., 1973 e 1974; Reis e cols., 1994). Os resultados experimentais de depleção serotoninérgica central pelo PCPA revelaram aumento significativo e sustentado da ingestão de água (Shisheva e cols., 1987).

As injeções i.c.v. de MK 212 (agonista de receptores 5-HT_{2A/2C}) provocam redução na ingestão hídrica em ratos submetidos à privação de água (Reis e cols., 1990). Injeções de mCPP no terceiro ventrículo reduzem a ingestão de água em três diferentes condições: deprivação de água, hiperosmolaridade e hipovolemia. Este efeito parece depender da ativação central de receptores 5-HT_{2B/2C}, porque o pré-tratamento com SDZSER 082, um antagonista seletivo destes receptores, aboliu a

redução da ingestão de água induzida pela administração central de mCPP (Castro e cols., 2002).

Deve ser notado que em testes de dupla escolha (entre água e salina hipertônica), injeções periféricas de 8-OH-DPAT, ipsapirona e gepirona (agonistas de receptor 5-HT_{1A}) provocam aumento significativo no consumo de salina hipertônica em ratos reidratados sem provocar mudanças na ingestão de água (Cooper e cols., 1987, 1988 e 1993).

Os estudos neuroanatômicos do sistema serotoninérgico em mamíferos (Steimbusch, 1981), aves (Yamada e cols., 1984), répteis (Smeets e Steimbusch, 1988), anfíbios (Parent, 1981) e peixes (Pierre e cols., 1992) têm demonstrado um padrão idêntico de distribuição topográfica de pericários imunorreativos a serotonina (5-HT-IRp) presentes no tronco cerebral. Assim, a distribuição de pericários 5-HT e sua rede de projeções parecem ter permanecido notavelmente estáveis através da evolução dos vertebrados (Parent, 1981; Jacobs e Azmitia, 1992).

Neurônios imunorreativos à 5-HT, localizados principalmente nos núcleos da rafe de várias espécies de aves, dão origem a fibras ascendentes e descendentes que inervam distritos desde medula espinhal até o telencéfalo. Corpos celulares imunorreativos à 5-HT também foram encontrados em distritos mais laterais do tronco encefálico e em órgãos circunventriculares do terceiro ventrículo. Existem evidências de que fibras serotoninérgicas de origem desconhecida são dirigidas a distritos diencefálicos e telencefálicos possivelmente relevantes no controle de sistemas ingestivos, incluindo diversas áreas hipotalâmicas (Yamada e cols., 1984, Cozzi e cols., 1991; Challet e cols., 1996; Hackl e cols., 2005).

A regulação neural da ingestão de alimentos parece ser similar em aves e mamíferos (Kunzel, 1994). Muitos dos

neurotransmissores clássicos têm demonstrado afetar a ingestão alimentar quando injetados diretamente dentro do sistema nervoso central de aves.

Estudos dos efeitos causados pela administração central de 5-HT sobre os comportamentos ingestivos, em aves, parecem depender muitas vezes da linhagem examinada. Injeções intracerebroventriculares (i.c.v.) de 5-HT em galinhas selecionadas para crescimento rápido não causaram modificações na ingestão de alimento nas aves mantidas em jejum de 24 horas, mas causaram uma inibição na ingestão de alimento nos animais saciados (Denbow e cols., 1982). Entretanto, em galinhas Leghorn (selecionadas para intensa ovoposição) e em perus, injeções i.c.v. de 5-HT causaram significativa diminuição na ingestão alimentar, tanto em aves saciadas quanto naquelas realimentadas após jejum de 24 horas (Denbow e cols., 1983). Essas evidências parecem indicar que quando há seleção para elevado crescimento, uma alta correlação entre ingestão de alimento e compostos que estimulam a ingestão poderia ser esperada, enquanto que a seleção para crescimento lento (oviposição) poderia resultar em resposta aumentada para compostos que reduzem a ingestão (Denbow e cols., 1983).

Estudos em nosso laboratório têm examinado sistematicamente o papel de circuitos serotoninérgicos na ingestão de alimentos e de água em pombos. Injeções sistêmicas ou i.c.v. de 5-HT reduziram significativamente o consumo de alimento e a duração total desse comportamento nas aves realimentadas após jejum de 24 horas, acompanhado por uma grande elevação na latência para iniciar a ingestão de alimento. Em aves saciadas, apenas a latência para iniciar a ingestão de alimento foi aumentada. Este último dado pode ser

justificado pela curta duração do experimento (1 hora), visto que, ao final de 2 horas após a injeção i.c.v. de 5-HT ocorreu uma redução na quantidade de alimento ingerido em pombos saciados, acompanhado por um retardo na latência para iniciar o primeiro episódio de consumo de alimento (Steffens e cols., 1997; Steffens, 1999, Sell, 2000)

Em adição, a administração de 5-HT no núcleo paraventricular induziu resposta hipofágica em pombos privados de alimento enquanto que a administração de metergolina, um antagonista não seletivo, produz resposta hiperfágica em pombos saciados (Silva e cols., 2001).

A administração i.c.v. de 8-OH-DPAT, em pombos realimentados após jejum de 24 horas provocou um aumento na duração do comportamento de comer sem alterar a quantidade de alimento ingerido (Steffens e cols., 1997). Em animais saciados, a administração i.c.v. de 8-OH-DPAT provocou efeitos lipolíticos, mas não ocorreram alterações tanto na ingestão de alimento quanto em comportamentos não-ingestivos e níveis glicêmicos (Silva e cols., 2004).

Posteriormente, em estudos realizados por Hackl e cols. (2005), foi observado que injeções de 8-OH-DPAT na rafe superior foram capazes de causar alterações no consumo de alimentos em pombos com livre acesso a comida. Embora as injeções de 8-OH-DPAT na linha média tenham desencadeado aumentos significantes tanto na ingestão de alimento quanto na ingestão de água, os efeitos dipsogênicos foram mais intensos e consistentes que os efeitos hiperfágicos.

De um modo geral, os dados obtidos nesses estudos realizados com 8-OH-DPAT administrado i.c.v. (Steffens, 1997, Silva e cols., 2004), ou no tegmento pontomesencefálico de pombos saciados (Hackl, 2005), sugerem um mecanismo de ação

exercido por vias neuroniais serotoninérgicas nessas aves semelhante àquele observado em mamíferos, onde a redução de 5-HT na fenda sináptica levaria a um aumento na ingestão de alimento. Contudo, nos pombos submetidos a jejum, a administração i.c.v. de 8-OH-DPAT causou efeito oposto àquele observado nos estudos realizados com ratos ou porcos, induzindo hiperfagia nessas aves, apesar desses efeitos terem sido de menor intensidade quando comparado ao obtido nos animais saciados.

A administração intravenosa (i.v.) do 8-OH-DPAT em galinhas reduziu a quantidade de alimentos ingerido pelas aves privadas de alimento por 16 horas e, nas aves saciadas, provocou hiperfagia (Saadoun e Cabrera, 2001). As diferenças entre a resposta do 8-OH-DPAT sobre a ingestão de alimento entre estas aves pode ser justificada pela rota de administração (i.v. X i.c.v.) - uma vez que inexitem dados da administração sistêmica do 8-OH-DPAT sobre o comportamento alimentar de pombos. Deve ser notado que as galinhas utilizadas foram selecionadas para crescimento lento que parecem ser mais sensíveis a drogas que inibem a ingestão de alimento.

A participação de outros subtipos de receptores tem sido investigada em pombos. A injeção i.c.v. de DOI (agonista de receptores 5-HT_{2AC/2C}) diminuiu o consumo de alimentos em pombos privados de alimento por 24 horas (Steffens e cols., 1997) e a injeção i.c.v. de MK212 (agonista de receptores 5-HT_{2AC/2C}) ou de mCPP (agonista 5-HT_{2C/1B}) reduz a ingestão de alimentos provocada pela injeção i.c.v. de adrenalina, o que sugere o efeito da 5-HT sobre a ingestão alimento seja mediado por receptores 5-HT_{2C} (Sell, 2000).

A participação de circuitos serotoninérgicos no controle da ingestão hídrica tem sido observada em pombos. Injeções

centrais de 8-OH-DPAT aumentam o comportamento de beber em pombos saciados (Silva e cols., 2004) sem afetar a atividade geral. Injeções i.c.v. de 5-HT em pombos privados de alimento por 24 horas (Steffens e cols., 1997) ou saciados (Brun e cols., 2001) provocam intensa ingestão de água, comparado com injeções i.c.v. de 8-OH-DPAT (Silva e cols., 2004). Após a administração i.c.v. de 155 nmol de 5-HT, o volume total de água ingerida equivale à cerca de 10% do peso corporal dos animais estudados (Steffens e cols., 1997; Sell, 2000; Brun e cols., 2001) indicando que outros subtipos de receptores para 5-HT devem estar envolvidos na intensa ingestão hídrica induzida pela 5-HT já que, a injeção i.c.v. de 8-OH-DPAT, não reproduz totalmente este efeito dipsogênico e a administração i.c.v. de mCPP (4,3 nmol) em pombos saciados provoca redução na ingestão hídrica (Sell, 2000). A análise deste efeito em pombos saciados e privados de alimento por 24 horas – associada à redução na atividade de neurônios serotoninérgicos evocada por injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT em pombos (Gleeson e cols., 1992) – sugere que um controle serotoninérgico inibitório e tônico deve fazer parte dos mecanismos centrais de controle do comportamento de beber em pombos saciados, semelhante ao observado em mamíferos (Silva e cols., 2004). Entretanto, a administração sistêmica de 5-HT não altera a ingestão hídrica em pombos privados de alimento (Steffens cols., 1997). Inexistem informações sobre o efeito da administração sistêmica de 8-OH-DPAT e mCPP sobre a ingestão hídrica em pombos, o que poderia elucidar o papel dos subtipos de receptores e de outras vias no controle serotoninérgico da ingestão hídrica nesta espécie.

Em ratos, injeções de 8-OH-DPAT nos núcleos dorsal e mediano da rafe provocam efeitos anti-conflito (De Vry, 1995)

em doses similares às que, no mesmo local, provocam aumentos na ingestão de alimentos (Fletcher e Coscina, 1993; Currie e cols., 1994). Estes dados sugerem que uma redução na neurotransmissão de 5-HT possa mediar pelo menos em parte diversos efeitos comportamentais dos agonistas de receptores 5-HT_{1A}, incluindo alterações na ingestão de alimento, redução em comportamentos defensivos ou em reações típicas de conflito (ou efeitos ansiolíticos) (Barrett e cols., 1989; Barnes e Sharp, 1999; Gleeson e cols., 1992; Mansbach e cols., 1988; Mansbach e cols., 1996). A importância destes mecanismos na expressão de comportamentos de defesa pode ser sublinhada pelo fato de que ligantes de receptores 5-HT_{1A}, como a buspirona, a ipsapirona e a tandospirona, são drogas que estão atualmente em uso clínico como ansiolíticos.

Como justificativa adicional para investigações sobre o papel de circuitos serotoninérgicos em pombos, deve ser ressaltada a relevância deste animal como um modelo sensível para o exame de efeitos ansiolíticos de agonistas 5-HT_{1A} e dos modelos experimentais para testes de ansiolíticos neste animal utilizarem a ingestão de alimentos como recompensa em esquemas operantes (Barret e cols., 1994b; Kleven e Koek, 1996; Milan e cols., 1999; Schreiber e cols., 1995; Wolf e Leander, 1998). Apesar disto, é surpreendente a exigüidade dos dados a respeito de mecanismos serotoninérgicos em geral (e do papel de receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C} em particular) em fenômenos comportamentais espécie-específicos em geral (e em comportamentos ingestivos em particular) nesta espécie. Experimentos em que se aumenta a disponibilidade sináptica de 5-HT resultam em uma variedade de alterações motoras em mamíferos. Em ratos e sagüis, a administração i.c.v. de 5-HT desencadeou alterações comportamentais como aumento dos

movimentos automáticos com as patas, de lateralização da cabeça, ataxia e sonolência que iniciam em 30 minutos após a aplicação, sendo que os movimentos da cabeça apareceram mais precocemente (De Oliveira e Campos, 1993). Também em ratos, a administração intraperitoneal (i.p.) de inibidor da monoaminoxidase (IMAO) seguida da administração de L-TPF, resultou numa série de mudanças comportamentais como movimentos da cabeça, movimentos automáticos, ataxia e opistótono, entre outros (Green, 1981). Dados em nosso laboratório tem apontado um forte envolvimento de circuitos serotoninérgicos centrais na expressão de atributos do sono em pombos (Steffens, 1999; Andriani, 2000; Sell, 2000).

Assim, um exame sistemático dos efeitos de agonistas de receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C} e seus prováveis mecanismos sobre os comportamentos espontâneos (em particular os comportamentos ingestivos) no pombo pode contribuir para 1) elucidar aspectos fundamentais dos sistemas de regulação do balanço energético e hidro-eletrolítico nas aves, e 2) para uma melhor compreensão dos mecanismos que operam na sensibilidade especial dos pombos aos demais efeitos comportamentais (ansiolíticos) destes compostos.

Alguns autores têm sugerido que o sistema serotoninérgico exibe um ritmo funcional circadiano em mamíferos (Roberge e Boisvert, 1986; Nagayama, 1993). Significantes correlações foram encontradas entre comportamento ingestivo e distribuição temporal da secreção de insulina e absorção de triptofano (precursor da serotonina) e glicose (Thibault, 1990).

De acordo com Zeigler e cols. (1971) o comportamento alimentar de pombos com livre acesso à comida consiste de episódios ingestivos breves distribuídos ao longo do dia com picos de ingestão no início da manhã e no meio da tarde,

separados por um período de ingestão pequena e estável. Dados em nosso laboratório (Herdt e cols., 2004) demonstraram os episódios ingestivos de pombos, com livre acesso à comida, concentram-se num breve período matutino e num prolongado período vespertino, separados por um período de consumo significativamente mais baixo e estável.

Assim, no presente trabalho procuramos investigar a possível participação de receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C/1B} no controle da ingestão de alimentos e de água em pombos domésticos através de injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT e mCPP em dois períodos do ciclo claro-escuro: no período matutino (E1, experimentos com início às 10hs a.m.) caracterizado por ingestão, baixa e estável, de alimento que sucede um período de ingestão de alimentos intensa no início da manhã, e no período vespertino (E2, experimentos com início às 14 hs p.m.) caracterizado por intensa ingestão de alimento em pombos com livre acesso à comida e água. Uma análise contínua e à longo prazo (24 horas) da quantidade de alimento e água ingeridos e da duração dos episódios ingestivos após o tratamento com estes agonistas foi realizada.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Os experimentos abaixo descritos foram realizados respeitando-se os princípios éticos de experimentação animal, postulados pelo COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, 1991) e foram aprovados pelo Comitê de Ética sobre o Uso de Animais (CEUA-UFSC) (Protocolo 240, de 14/11/2003).

Pombos domésticos adultos (*Columba lúvia*, 350 a 450 gramas de peso corporal, ambos os sexos) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina. Antes dos experimentos os animais foram acomodados em gaiolas individuais (com área de 50 X 50 cm) no Biotério Setorial do Departamento de Ciências Fisiológicas (CFC/CCB – UFSC), com ciclo de claro-escuro de 12/12 horas (período de escuro iniciando-se às 19 horas), com temperatura mantida entre 22 a 25° C. Estes animais tiveram livre acesso à água e ração granulada para aves (formulação para aves em crescimento, da SUPRA Ltda, Itajaí, SC).

Drogas e injeções

- 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2(di-n-propylamino)tetralin, RBI/Sigma). Injetado via intramuscular (im) no músculo peitoral, nas doses 0,06, 0,2, 0,6 e 2,0 mg/kg, dissolvidas em solução de ácido ascórbico 5% em água destilada (também utilizado como solução para o grupo controle).

Estas doses foram derivadas de experimentos realizados em pombos por Barret e cols. (1994)

- mCPP (1-[3-chlorophenyl] piperazine, Sigma). Injetado intraperitonealmente (i.p.), nas doses de 0,3, 1,0 e 3,0 mg/Kg, dissolvido em solução fisiológica de NaCl 0.9% em água destilada (também usada como solução para o grupo controle). Estas doses foram obtidas de experimentos realizados por De Vry e Scheriber (1999) em ratos.

Protocolos experimentais

- *Experimento 1: Análise dos efeitos de injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT e mCPP na ingestão de alimentos*

Numa primeira etapa, a ingestão hídrica e alimentar foi registrada continuamente, 24 horas antes e após cada tratamento (veículo, 8-OH-DPAT e mCPP). Para a realização deste experimento utilizou-se um sistema instrumentado para registro de comportamentos ingestivos desenvolvido em nosso laboratório (SIRC, Sistema Instrumentado para Registro de Comportamentos Ingestivos; PEREIRA, G.V. et al, 2003) composto por duas células de carga acopladas uma no comedouro e outro no bebedouro e fixadas externamente à gaiola na qual se encontrava o animal (Fig. 1). O comedouro e o bebedouro foram acoplados à vasilhas circulares que serviram de reservatório para a comida e água que extravasavam durante a ingestão (Fig. 1). O conjunto de comedouro/bebedouro e vasilhas era conectado às células de carga. Estas células eram conectadas a uma estação retransmissora, que enviava a um computador o registro contínuo e simultâneo (5 amostras por segundo) do peso de cada célula. Estas informações eram

analisadas sob a forma de gráfico (quantidade x tempo). Dessa forma, o início do episódio ingestivo era caracterizado por uma oscilação positiva na linha de base do gráfico, resultante do peso de uma ou mais bicadas no comedouro ou no bebedouro, que, posteriormente exibia uma linha de base mais negativa e estável, caracterizando o término do episódio ingestivo (Fig. 2). A quantidade ingerida em cada episódio foi obtida na subtração da média de 10 amostras de cada linha de base (anterior e posterior ao evento).

Este equipamento permitiu a medição contínua de episódios ingestivos de maneira automática e distante do ambiente dos animais. Os registros obtidos permitiram a extração de atributos comportamentais importantes como o momento preciso da ingestão, a quantidade total consumida, a duração do episódio ingestivo, o acompanhamento desses fenômenos ao longo de um período de vinte e quatro horas, a exclusão da interferência do observador sobre o animal.

Neste experimento, 5 animais foram acomodados em gaiolas equipadas com o SIRC, uma semana antes de iniciarem os experimentos. Os animais eram realimentados diariamente às 14 horas. Após este período, foi registrada por 24 horas a ingestão de ração e água. Os registros iniciaram às 14 horas, imediatamente após a reposição alimentar. Ao final de 24 horas, cada animal recebeu, injeção de salina (NaCl 0,9%), 8-OH-DPAT (0,6 mg/Kg) e mCPP(1,0 mg/Kg) distribuídas de acordo com um esquema amostral de Quadrado Latino. As injeções foram separadas entre si por um período de três dias. Após as injeções, os animais retornaram às gaiolas e iniciou-se o registro do peso das células de carga por vinte e quatro horas.

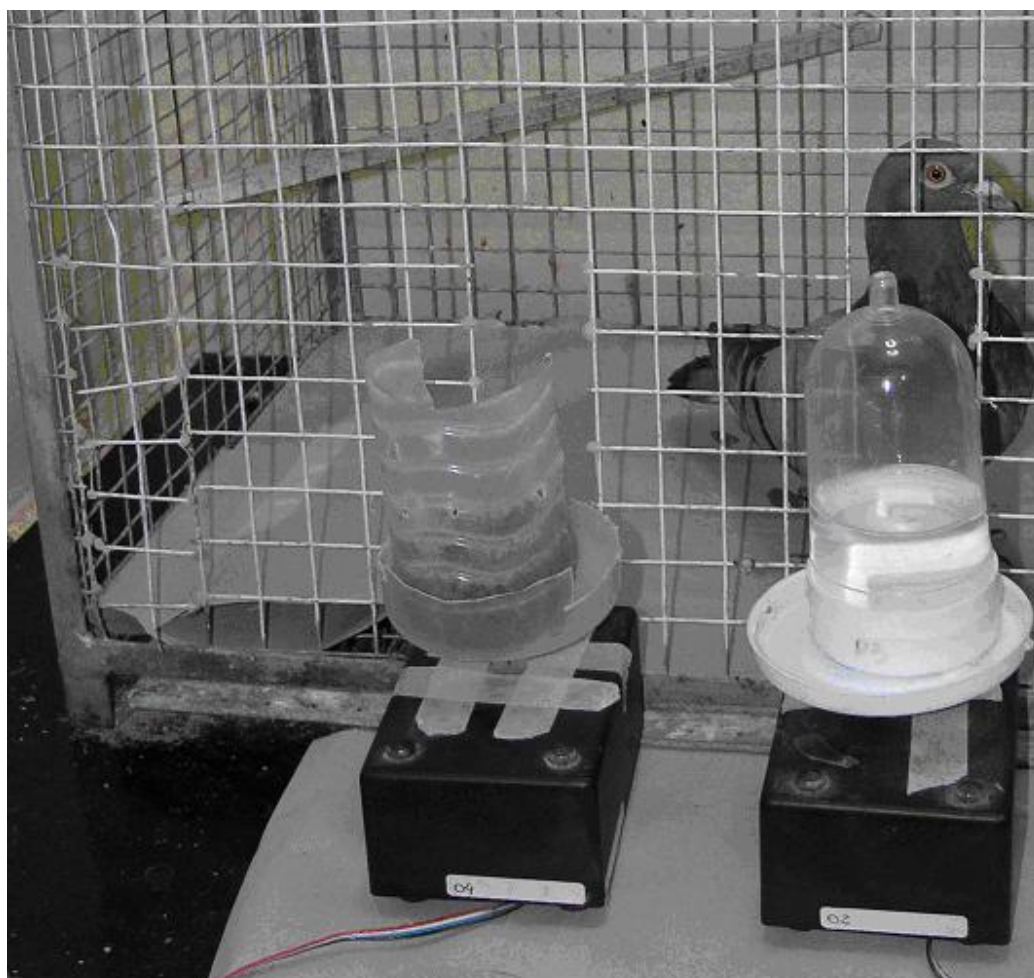


Figura 1: Fotografia do ambiente experimental de registro da ingestão de alimento e água. A: comedouro; B: bebedouro; C: vasilhas de retenção de comida e água extravasada; D: células de carga.

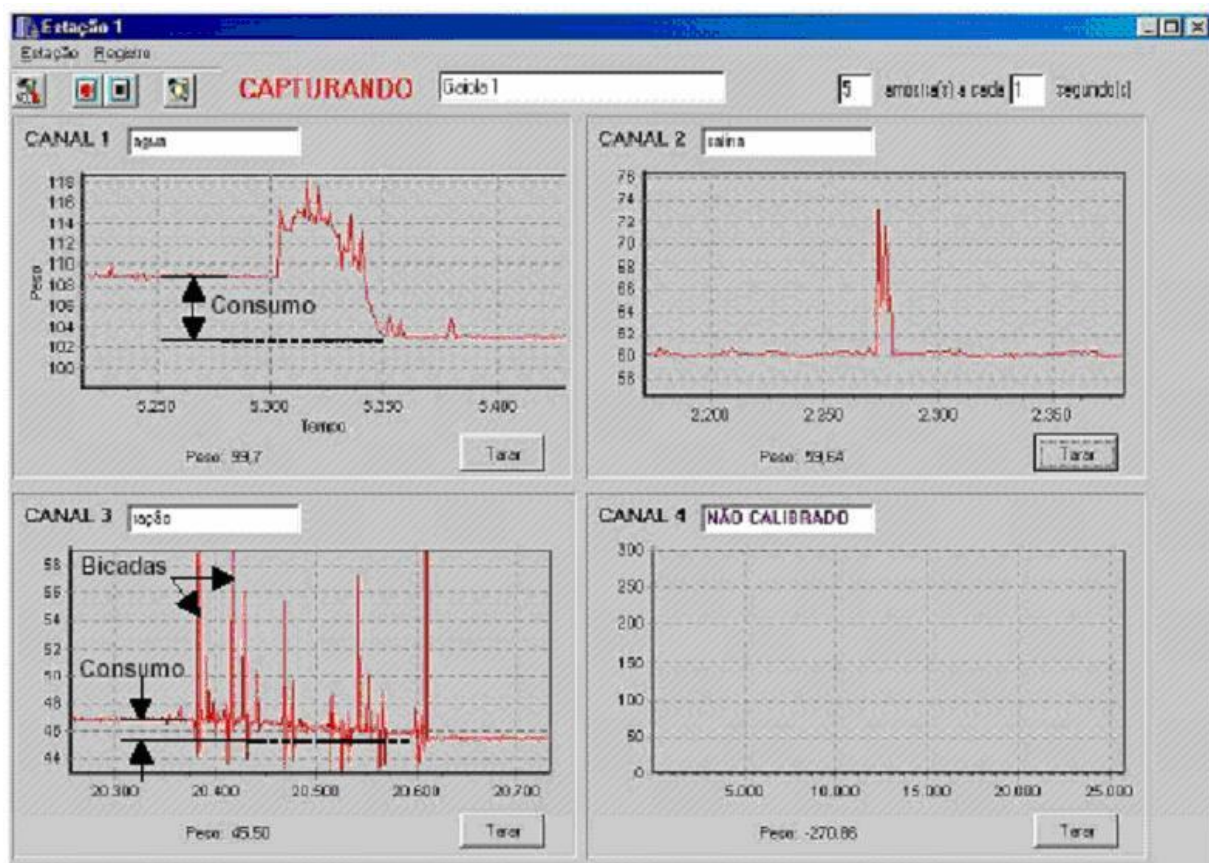


Figura 2: Modelo de gráfico gerado pelo SIRC. As bicadas são identificadas pelos picos do gráfico. O consumo equivale ao peso antes menos o peso após a(s) bicada(s).

- *Experimento 2: Análise dos efeitos de injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT e mCPP sobre os comportamentos ingestivos e não ingestivos*

Neste experimento um grupo de animais recebeu ácido ascórbico 5% e todas as doses de 8-OH-DPAT (N=8) e um outro grupo recebeu salina 0,9% e todas as doses de mCPP (N=8) no período matutino (E1, 10h a.m.). Outro grupo recebeu as mesmas soluções (8-OHDPAT, n=8; mCPP, n=8) no período vespertino (E2, 14h p.m.).

Para iniciarmos a seqüência experimental, primeiramente fazíamos a higienização das gaiolas, bebedouros e comedouros. Os recipientes dos nutrientes eram então preenchidos, pesados e colocados nas gaiolas. Entre a injeção e o início da sessão decorreu vinte minutos durante os quais o animal permaneceu na gaiola sem acesso a água ou alimentos.

Após a reapresentação de quantidades definidas de ração e água iniciou o registro comportamental com uma hora de duração. Os comportamentos (ver adiante) foram registrados por uma câmera digital conectada a um microcomputador; os registros foram armazenados em discos ópticos).

As quantidades ingeridas de ração e água foram quantificadas ao final da primeira, segunda, terceira e vigésima quarta hora após o início do experimento.

As soluções administradas foram distribuídas de acordo com um esquema amostral de quadrado latino e separadas entre si por um mínimo de sete dias. Cada animal recebeu veículo e todas as doses de 8-OH-DPAT ou mCPP.

Registro comportamental

Durante a primeira hora após a reapresentação da ração e água nos procedimentos acima descritos, os padrões comportamentais de ingestão (duração, frequência e latência) e outros comportamentos não-ingestivos exibidos pelo animal foram registrados durante um período 60 minutos. Os critérios de identificação destes comportamentos foram realizados de acordo com o catálogo comportamental apresentado abaixo (definidos e testados em experimentos anteriores em nosso laboratório por Steffens e cols., 1997; Hagemann e cols., 1998; Zeni e cols., 1999; Brun e cols., 2000; Silva e cols., 2004; Hackl e cols., 2005).

Os comportamentos registrados foram definidos como:

1. Comer (“Co”): Comportamento que envolve uma seqüência de diversos comportamentos, seguindo um padrão temporal específico. Primeiramente o pombo abaixa a cabeça em direção ao alimento com o bico completamente fechado e os olhos bem abertos. Imediatamente ao contato com o alimento, os olhos se fecham e o bico se abre para segurar o grão que fica preso na ponta da mandíbula e da maxila. A cabeça é retirada rapidamente com um breve chacoalhar que serve para o grão da ponta do bico para dentro da cavidade bucal. Ao final da mandibulação com a cabeça parada para cima e o bico completamente fechado, o alimento é engolido;
2. Beber água (“BA”): Comportamento que se inicia quando o animal abaixa a cabeça em direção ao bebedouro com a ponta do bico ligeiramente aberta. O animal mergulha o bico no bebedouro sugando o líquido que entra na

cavidade bucal por capilaridade e por movimentos de sucção lingual. Uma vez que esta frase se inicie, a mesma não é interrompida, embora sua amplitude possa variar. A fase final acontece quando o animal ergue novamente a cabeça;

3. Parado-alerta (“Pa”): a ave permanece imóvel, com a cabeça elevada, os olhos fixos em um determinado ponto e bem abertos, com movimentos de piscar muito rápidos e esporádicos;
4. Explorando (“Ex”): neste comportamento o animal permanece caminhando o assoalho da gaiola ou no poleiro ou realizando movimentos angulares e/ou lineares com a cabeça. Em outros momentos o animal permanece bicando (comportamento desacompanhado de deglutição) as hastes da gaiola, comedouros, bebedouros, ou qualquer outro aparato instalado na gaiola;
5. Sonolento (“So”): a ave mantém a cabeça fletida e apoiada sobre o peito, pescoço retraído e penas do peito arrepiadas. O animal permanece com pelo menos um dos olhos fechados, com movimentos esporádicos de abertura lenta dos olhos, voltando a fechá-los em no máximo 4 segundos e poderá estar apoiado sobre as duas pernas, uma só, ou mesmo agachado no chão da gaiola;
6. Auto-limpeza (“Al”): movimento de esfregar o bico (ou bicar) nas penas de qualquer parte do corpo. Em outros momentos a ave bate as asas de forma semelhante ao movimento executado durante o voo, estando porém apoiado sobre uma superfície.
7. Outros comportamentos: A administração de mCPP num grupo piloto desencadeou movimentos rápidos de rotação cervical. Este movimento foi catalogado como “TCR”

(tremor cervical). Outro efeito observado foi o aparecimento de movimentos de regurgitação no qual o animal inclina seu tronco para a frente, ao mesmo tempo em que a cabeça se projeta ao chão da gaiola. Simultaneamente, ocorreram movimentos rotacionais da cabeça com abertura do bico que, em alguns casos, desencadeou vômito. Este comportamento foi catalogado como “MRG” (movimentos de regurgitação). Então, estes eventos foram também registrados e quantificados junto aos demais comportamentos.

Análise dos resultados

Os dados foram analisados estatisticamente por intermédio de análises de variância. No experimento 2, para cada droga, uma ANOVA de duas vias foi realizada tendo tratamento (dose) e período do ciclo claro-escuro como fatores. Também foi utilizada ANOVA de uma via para a análise das diferenças entre 1^a, 2^a, 3^a e 24 horas após cada tratamento. O Teste de Duncan foi utilizado como teste post-hoc. O nível de significância nesses procedimentos foi de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

A análise do perfil ingestivo de pombos (N=8) no ambiente de registro revela que pombos têm seu comportamento alimentar concentrado exclusivamente no período claro do ciclo claro-escuro (Fig.3). Neste período, a ingestão de alimento possui dois picos ingestivos: um no início do período claro (entre 7 e 9 horas) e outro no final do ciclo (a partir das 14 horas) que se estabiliza entre 17 e 19 horas. Entre esse dois períodos, observa-se um período estável e de baixo consumo (entre 10 e 13 horas) (Fig. 3A).

Observou-se também uma relação temporal entre ingestão alimentar e ingestão hídrica. Os episódios de ingestão hídrica foram desencadeados predominantemente após picos de ingestão alimentar (Fig.3A). Assim, enquanto observa-se um pico de ingestão alimentar às 7 horas, a ingestão hídrica apresenta um pico às 8 horas. Este perfil também é semelhante entre os picos ingestivos concentrados no período da tarde, em que ocorre intensa ingestão alimentar das 14 às 17 horas e intensa ingestão hídrica das 15 às 18 horas.

Quanto à duração dos comportamentos de beber e comer observa-se que pombos no ambiente de registro despendem mais tempo para ingerir alimentos que para ingerir água. Este padrão ingestivo sugere, como observado anteriormente, que a ingestão de água é maior e também mais rápida (quantidade / duração) quando comparada com a ingestão de alimento.

Quando estes animais receberam tratamento com solução salina a comparação do padrão temporal, da duração e das quantidades ingeridas no consumo diário revelou que a distribuição horária da ingestão de alimento e de água foi semelhante entre os animais não-tratados e tratados com

veículo, com picos ingestivos no início do período claro e no meio da tarde separados, entre si, por um período de ingestão baixa e estável (Fig. 4).

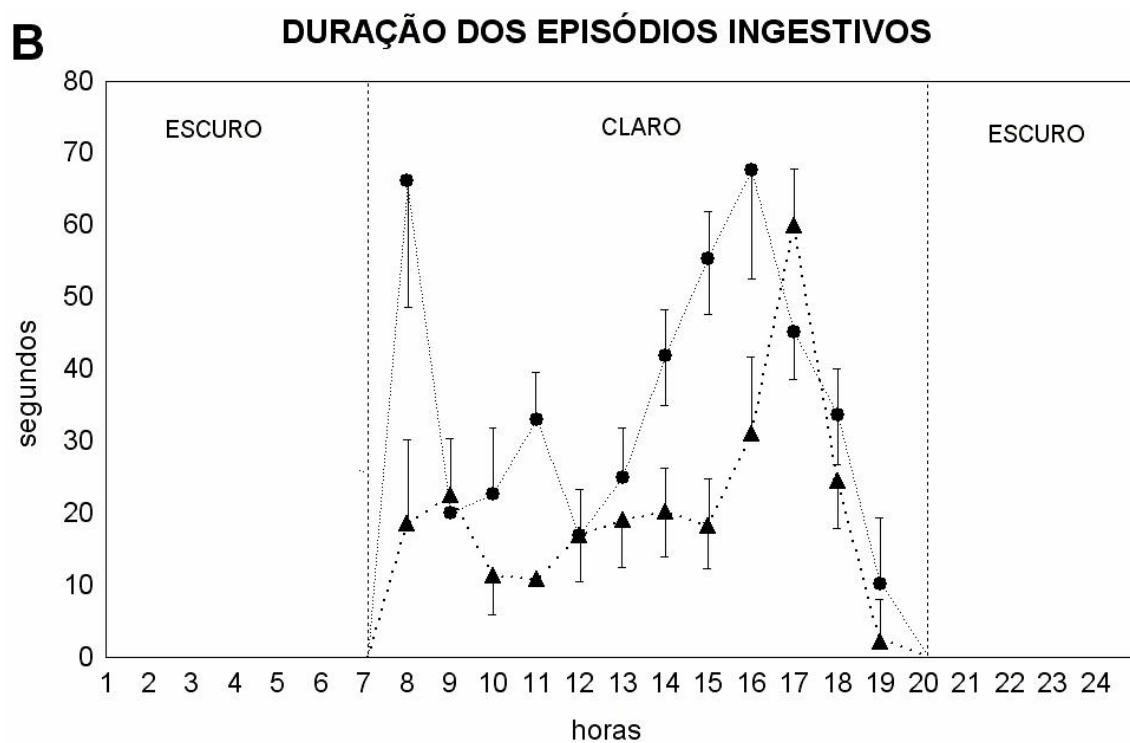
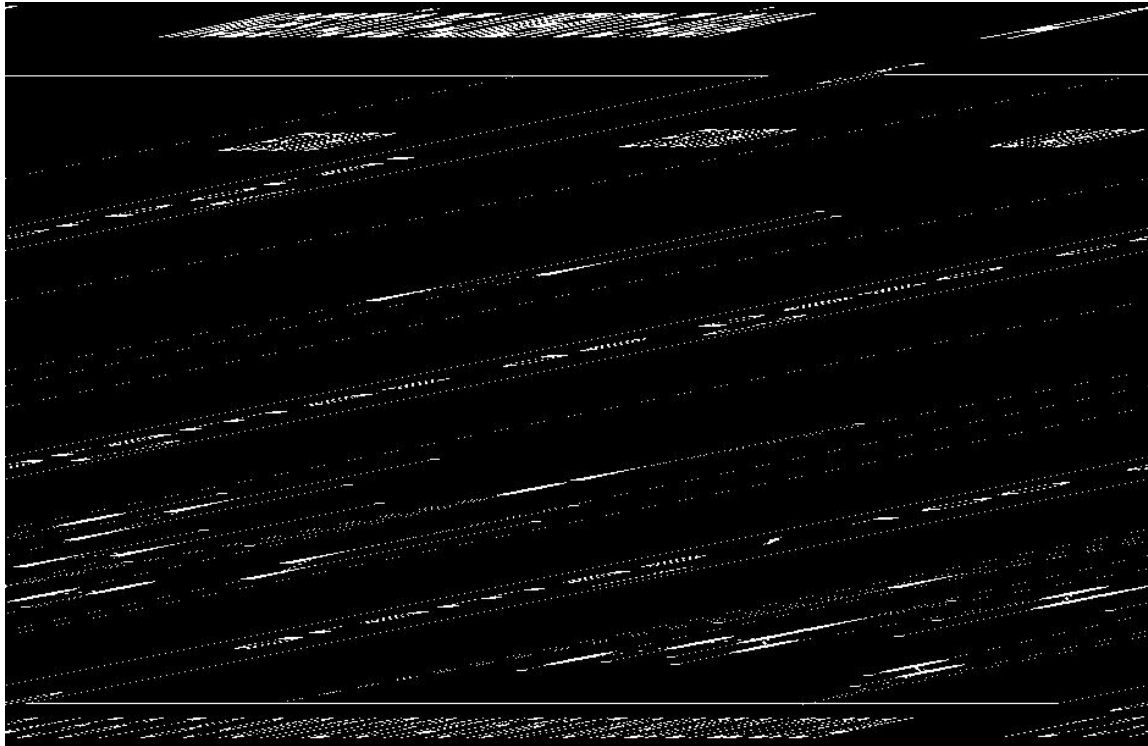


Figura 3 A: Ingestão de alimento e água de pombos *ad libitum* (n=8) ao longo de 24 horas. B: Duração do comportamento de beber e comer neste intervalo. (● =comer; ▲ =beber)

3.1 Perfil horário dos episódios ingestivos após a injeção i.p. de 8-OH-DPAT

A quantidade ingerida de alimento e água e a duração dos comportamentos de comer e beber foram analisadas por meio de análise de uma via entre os tratamentos (veículo e 8-OH-DPAT) e as horas.

Quanto à ingestão de alimento, a análise revelou que a administração de 8-OH-DPAT (0,6 mg/kg), no período vespertino (injetado às 14 horas), diminuiu significativamente o consumo de alimento ingerido [$F(47,192)=4,30$; $p=0,001$] nas primeiras três horas (14–15, 15-16 e 16-17 horas) após a administração da droga. Este efeito hipofágico pôde ser observado ainda no início do período matutino (7 – 8 horas) do ciclo claro-escuro seguinte caracterizado por alta ingestão de alimentos (Fig. 4A).

A administração de 8-OH-DPAT diminuiu a duração do comportamento ingestivo [$F(47,192)=4,16$; $p=0,001$] nas duas primeiras horas de registro (14–15 e 15-16 horas) e na primeira hora do ciclo claro seguinte (7-8 horas) (Fig 4B).

Quanto ao consumo hídrico, o 8-OH-DPAT, num período de alta ingestão hídrica (14 horas), diminuiu significativamente tanto a quantidade de água ingerida [$F(47,192)=4,20$; $p=0,001$] quanto à duração deste comportamento [$F(47, 192)= 2,72$; $p=0,001$] (Fig 5). A redução da quantidade de água ingerida foi significativa na primeira (14 - 15 horas), na segunda hora (15 - 16 horas) após a administração da droga (Fig 5A). No entanto, observou-se um pequeno aumento da ingestão hídrica na terceira hora de registro (16 – 17 horas). A duração do comportamento de beber foi significativamente diferente do

grupo veículo na primeira hora de experimento (14–15 horas) (Fig 5B).

A

INGESTÃO DE ALIMENTO

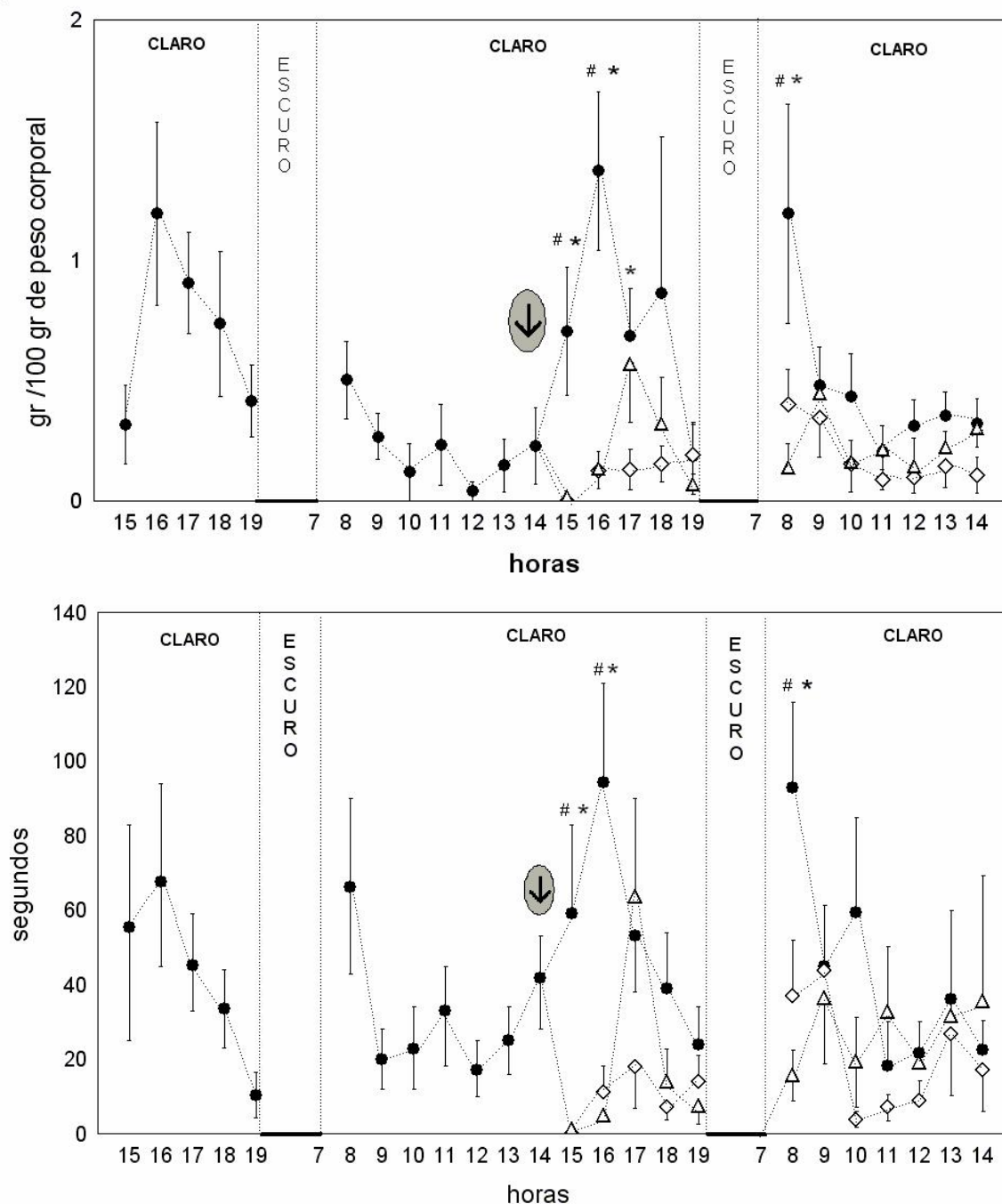
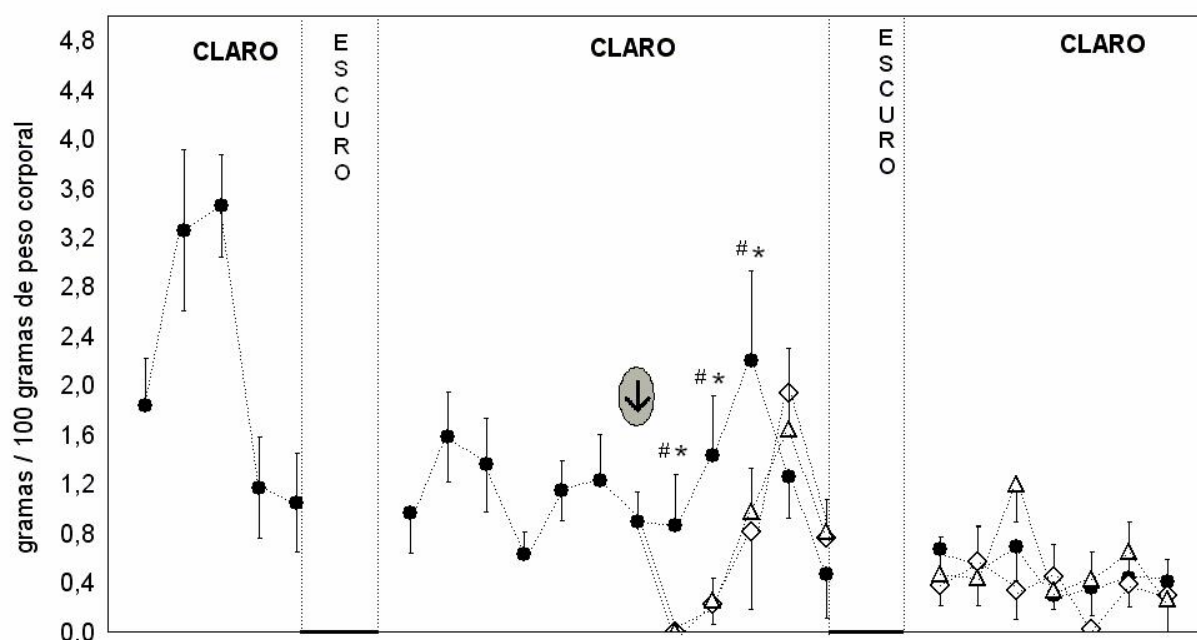


Figura 4: Administração i.p. de veículo (NaCl 0,9%; ●), 8-OH-DPAT (0,6mg/kg; △) e mCPP (3,0mg/kg; ◇) e seus efeitos sobre a ingestão de alimento (A) e sobre a duração dos episódios ingestivos (B) em pombos (N=8) alimentados livremente. Os registros foram feitos 24 horas antes e após cada tratamento e iniciaram em um período de alta ingestão de alimentos (injeção às 14 horas, ver seta). (*) $p < 0,05$ comparando-se os dados de 8-OH-DPAT com veículo. (#) $p < 0,05$ comparando-se os dados de mCPP com veículo.

A

INGESTÃO HÍDRICA



B

DURAÇÃO DA INGESTÃO HÍDRICA

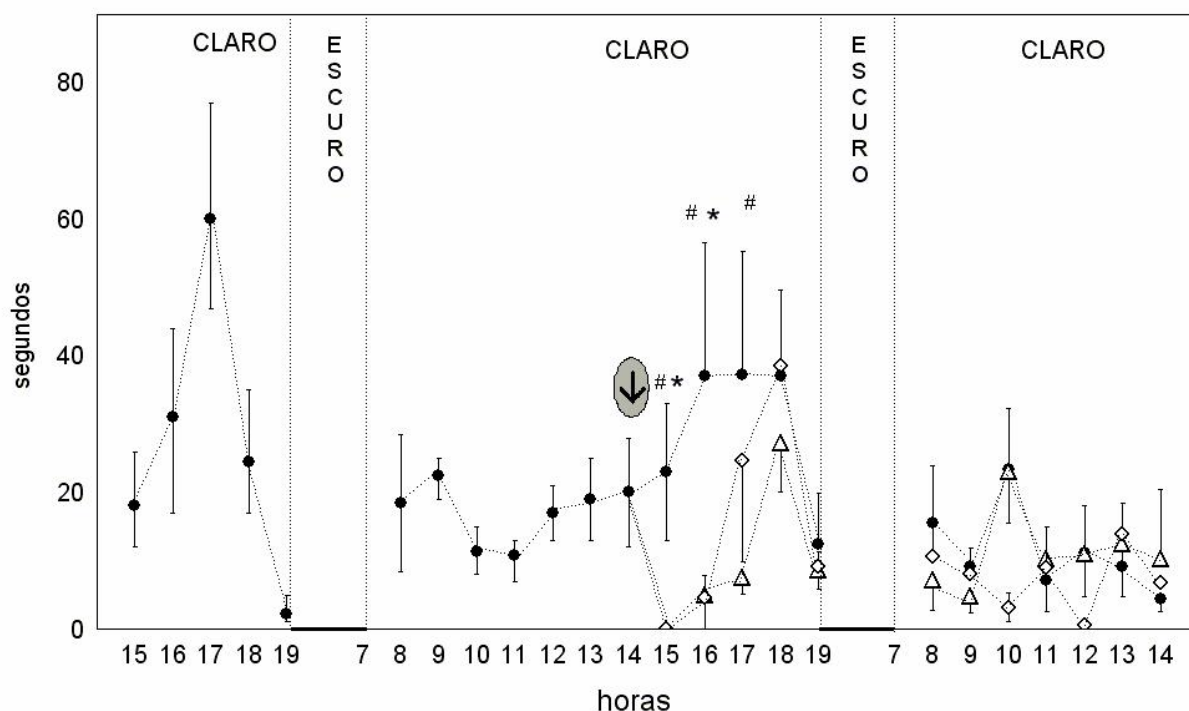


Figura 5: Administração sistêmica de veículo (NaCl 0,9%; ●), 8-OH-DPAT (0,6mg/kg; ◊) e mCPP (3,0mg/kg; △) e seus efeitos sobre a ingestão de hídrica (A) e sobre a duração dos episódios ingestivos (B) em pombos (N=8) alimentados livremente. Os registros foram feitos 24 horas antes e após cada tratamento e iniciaram em um período de alta ingestão de alimentos (injeção às 14 horas, ver seta). (*) $p < 0,05$ comparando-se os dados de 8-OH-DPAT com veículo. (#) $p < 0,05$ comparando-se os dados de mCPP com veículo.

3.2 Perfil horário dos episódios ingestivos após a injeção i.p. de mCPP

A quantidade ingerida de alimento e água e a duração dos comportamentos de comer e beber foram analisadas por meio de análise de uma via entre os tratamentos (veículo e mCPP) e as horas.

A injeção sistêmica de mCPP num período caracterizado por alta ingestão de alimentos (14 horas) causou uma significativa diminuição na quantidade de alimento ingerido [$F(25,104)=2,65$; $p=0,001$] bem como na duração da ingestão de alimento [$F(25,104)=1,97$; $p=0,009$](Fig 4).

A injeção de mCPP diminuiu significativamente a quantidade de alimento ingerido (Fig.4A) e a duração do comportamento de comer (Fig.4B) nas primeiras duas horas (14 – 15 e 15- 16 horas) após a administração da droga. Este efeito hipofágico foi observado ainda no início do período matutino (7 – 8 horas) do ciclo claro-escuro seguinte.

Quanto ao consumo hídrico, o mCPP, num período de alta ingestão hídrica (14 horas), diminuiu significativamente tanto a quantidade de água ingerida [$F(47,192)=4,20$; $p=0,001$] quanto à duração deste comportamento [$F(47, 192)= 2,72$; $p=0,001$] (Fig.5).

A redução da quantidade de água ingerida e da duração do comportamento de beber foi significante na primeira (14 - 15 horas), na segunda hora (15 - 16 horas) após a administração da droga (Fig.5).

3.3 Efeitos ingestivos e comportamentais de injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT no período matutino ou vespertino

3.3.1 Efeitos ingestivos de 8-OH-DPAT no período matutino

- Ingestão de alimento

A ingestão de alimento foi analisada, através de ANOVA de uma via para cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs) , em que se considerou a variável Dose e a ingestão de alimento (gramas por 100 gramas de peso corporal). Na primeira hora de experimento (10-11hs),houve redução significativa na quantidade de alimento ingerido [$F(4,35)=4,49$; $p=0,004$] após a administração de todas as doses de 8-OH-DPAT (0,06; 0,2; 0,6 e 2,0 mg/kg)(Fig. 6A). Nos intervalos seguintes, a análise hora-a-hora não revelou diferenças significantes na ingestão de alimento entre os animais tratados com veículo ou com 8-OH-DPAT, porém, a análise da ingestão acumulada nas duas primeiras horas (10-12 h) revelou que todas as doses reduziram significativamente a quantidade de alimento ingerido [$F(4,35)=5,24$; $p=0,02$] (Fig. 6B). A ingestão acumulada nas três primeiras horas (10-13hs) após a administração da droga foi reduzida [$F(4,35)=4,05$; $p=0,008$] após a administração das três maiores doses (0,2, 0,6 e 2,0 mg/kg) (Fig. 6B). Todas as doses reduziram significativamente a quantidade de alimento ingerido [$F(4,35)=8,39$; $p=0,001$] ao final de 24 horas após a administração da droga (Fig. 6C).

O perfil comportamental dos episódios de comer na primeira hora de experimento (10-11hs) foi analisado por meio de análise

de uma via entre Dose e duração de comer (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento. Esta análise revelou que não houve diferença na duração e na frequência de episódios ingestivos, porém, ocorreu um aumento significativo na latência [$F(4,35)=3,66$; $p=0,001$] para o início do primeiro episódio ingestivo entre os animais que receberam as doses mais altas (0,6 e 2,0 mg/kg) de 8-OH-DPAT (Fig. 7).

- Ingestão hídrica

A ingestão hídrica foi analisada, em cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs), através de ANOVA de uma via considerando-se a variável Dose e a quantidade de água ingerida (gramas por 100 gramas de peso corporal). Na primeira hora de experimento (10-11h), não ocorreram efeitos significantes sobre a ingestão hídrica entre os animais tratados com veículo ou 8-OH-DPAT. Na segunda hora (11-12h), todas as doses provocaram redução no consumo hídrico [$F(4,35)=3,63$; $p=0,01$] e o consumo acumulado nas duas primeiras horas (10-12h) também foi reduzido [$F(4,35)=4,11$; $p=0,07$] após os tratamentos com 8-OH-DPAT. Na terceira hora de registro (12-13h) e na ingestão acumulada em três horas (10-13h) não ocorreram efeitos significantes sobre a ingestão hídrica após o tratamento com o 8-OH-DPAT. A ingestão de água em 24 horas foi reduzida [$F(4,35)=9,16$; $p=0,02$] após o tratamento com as três maiores doses (0,2, 0,6 e 2,0 mg/kg) (Fig. 8).

O perfil comportamental dos episódios de beber na primeira hora de experimento (10-11hs) foi analisado por meio de análise de uma via entre Dose e duração de comer (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e

latência para a primeira ingestão após o início do experimento. Nesta análise não houve diferença na duração, frequência e latência para o consumo hídrico após o tratamento com 8-OH-DPAT (Fig. 9).

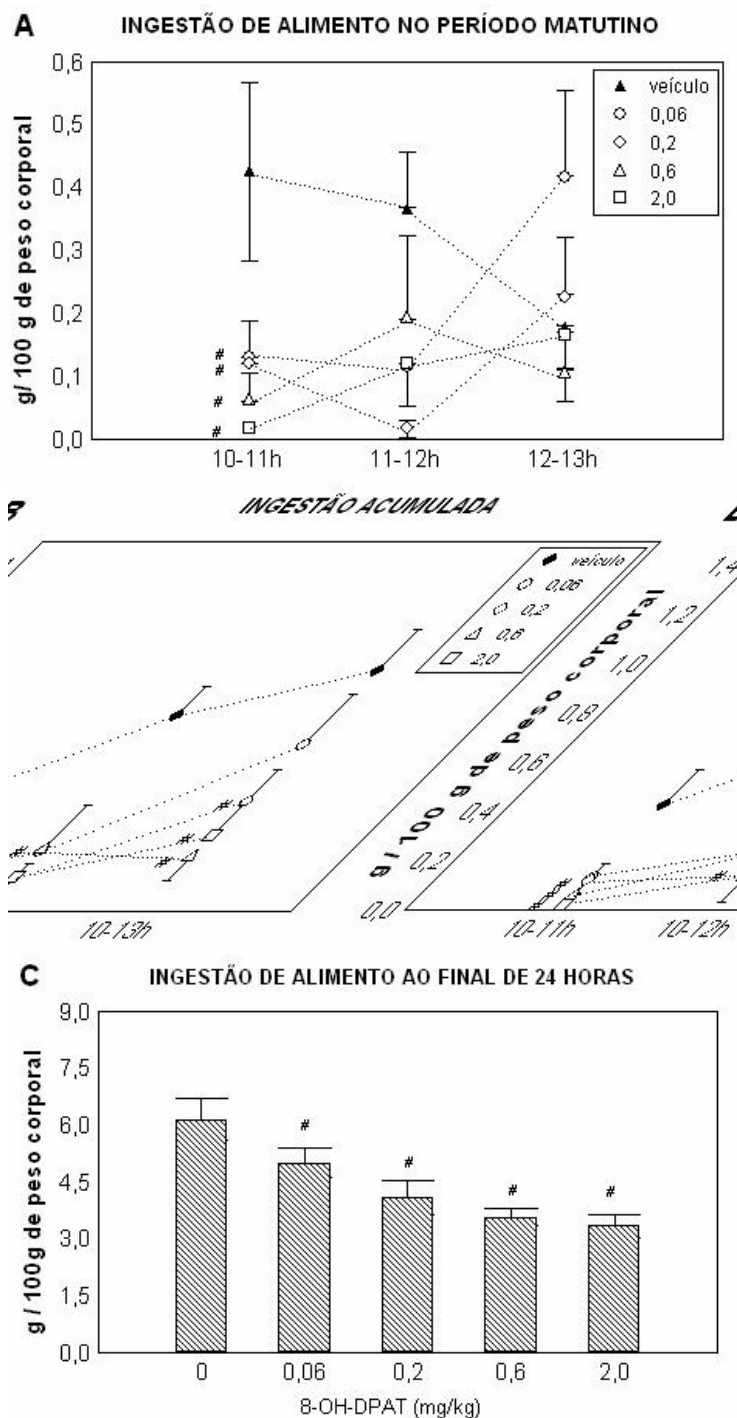


Figura 6- Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg), em pombos (N=8), sobre: a quantidade de alimento ingerido na primeira hora (10-11h), na segunda hora (11-12h) e na terceira hora (12-13h) (A); a ingestão acumulada neste período (10-11h, 10-12h e 10-13h) (B); e o total ingerido em vinte e quatro horas (C) após o início do experimento às 10:00 a.m. Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

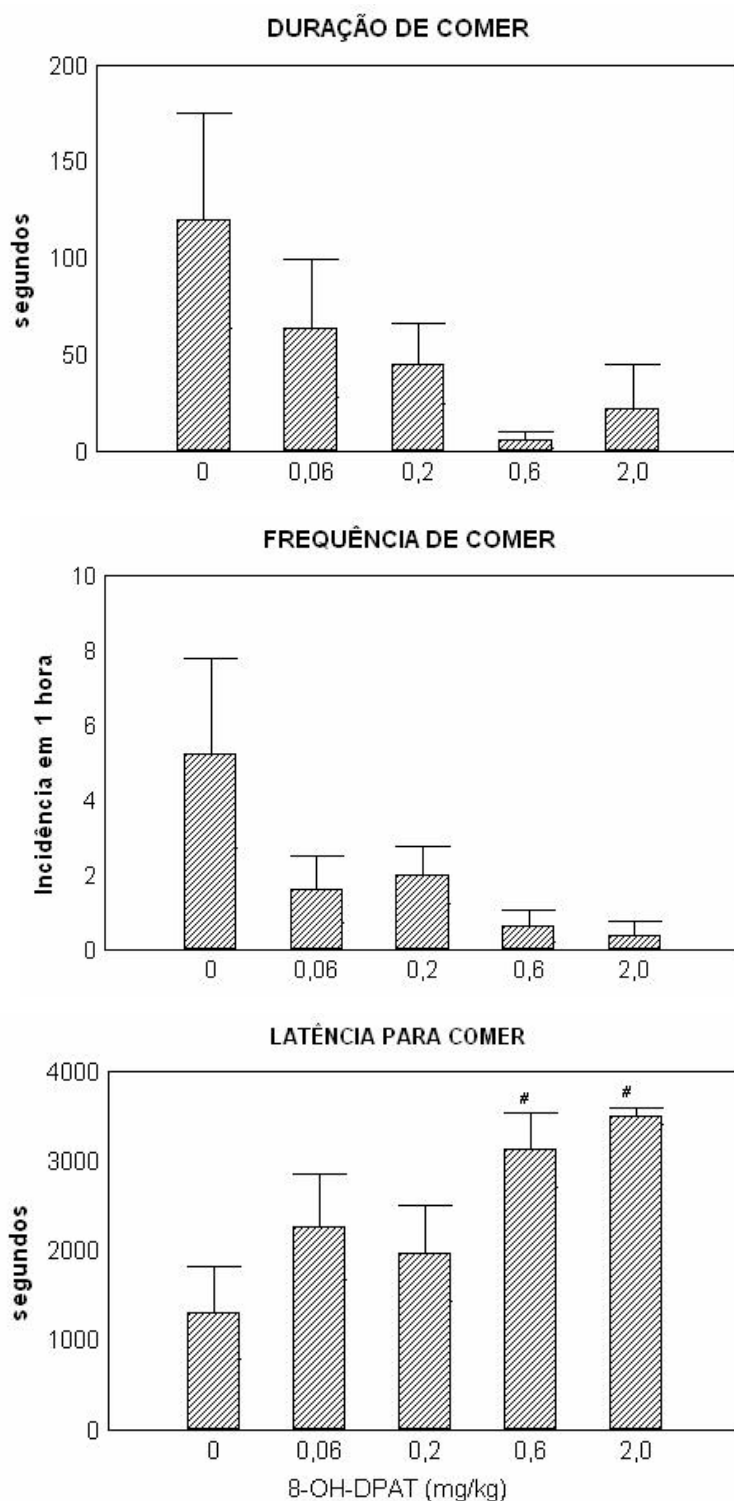


Figura 7 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg), em pombos (N=8), sobre duração, frequência e latência para comer em uma hora (10-11h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

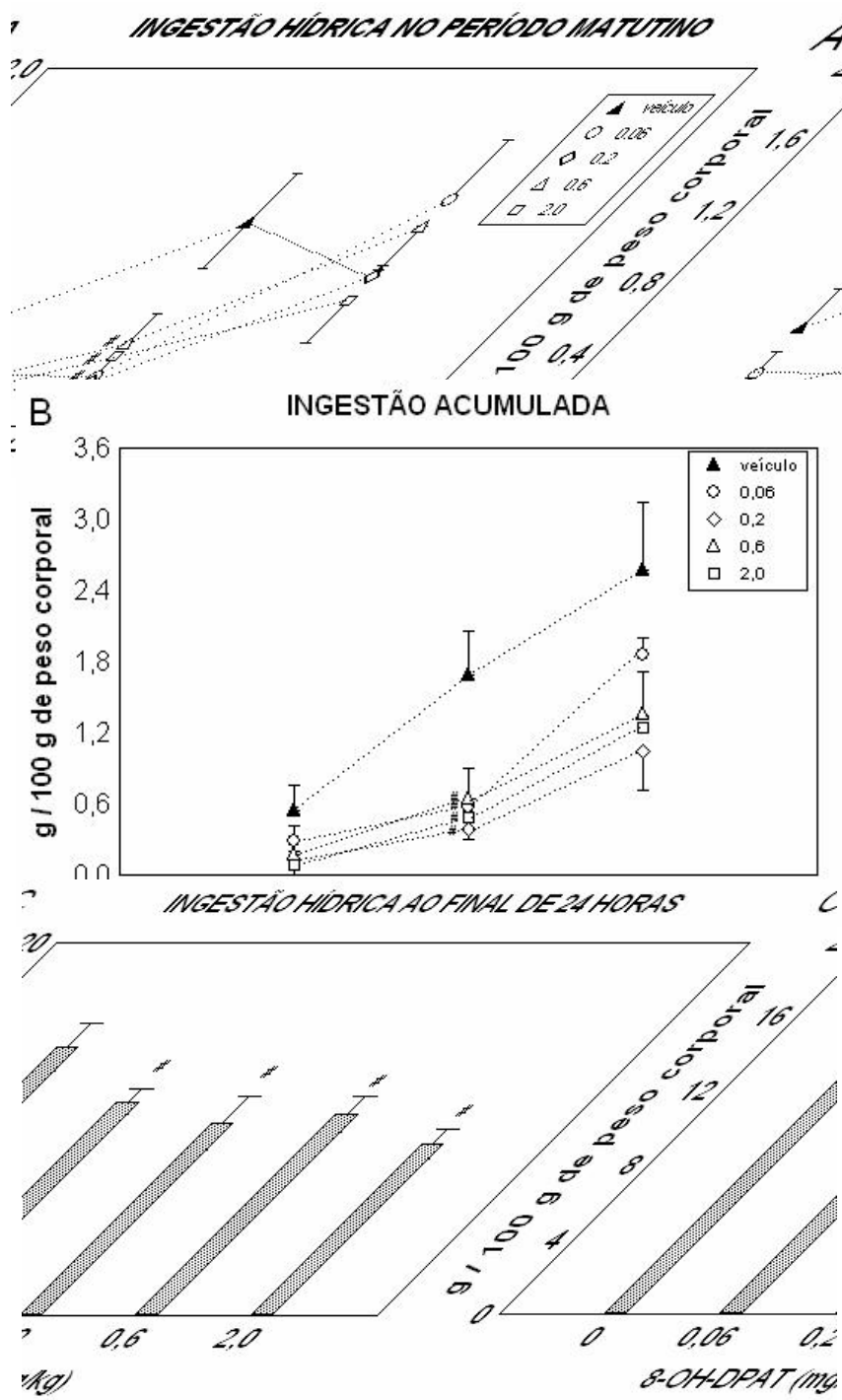


Figura 8- Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre: a quantidade de água ingerida ao final da primeira hora (10-11h), da segunda hora (11-12h) e da terceira hora (12-13h) (A); a ingestão acumulada neste período (10-11h, 10-12h e 10-13h)(B); e o total ingerido em vinte e quatro horas (C) após o início do experimento às 10:00 a.m. Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

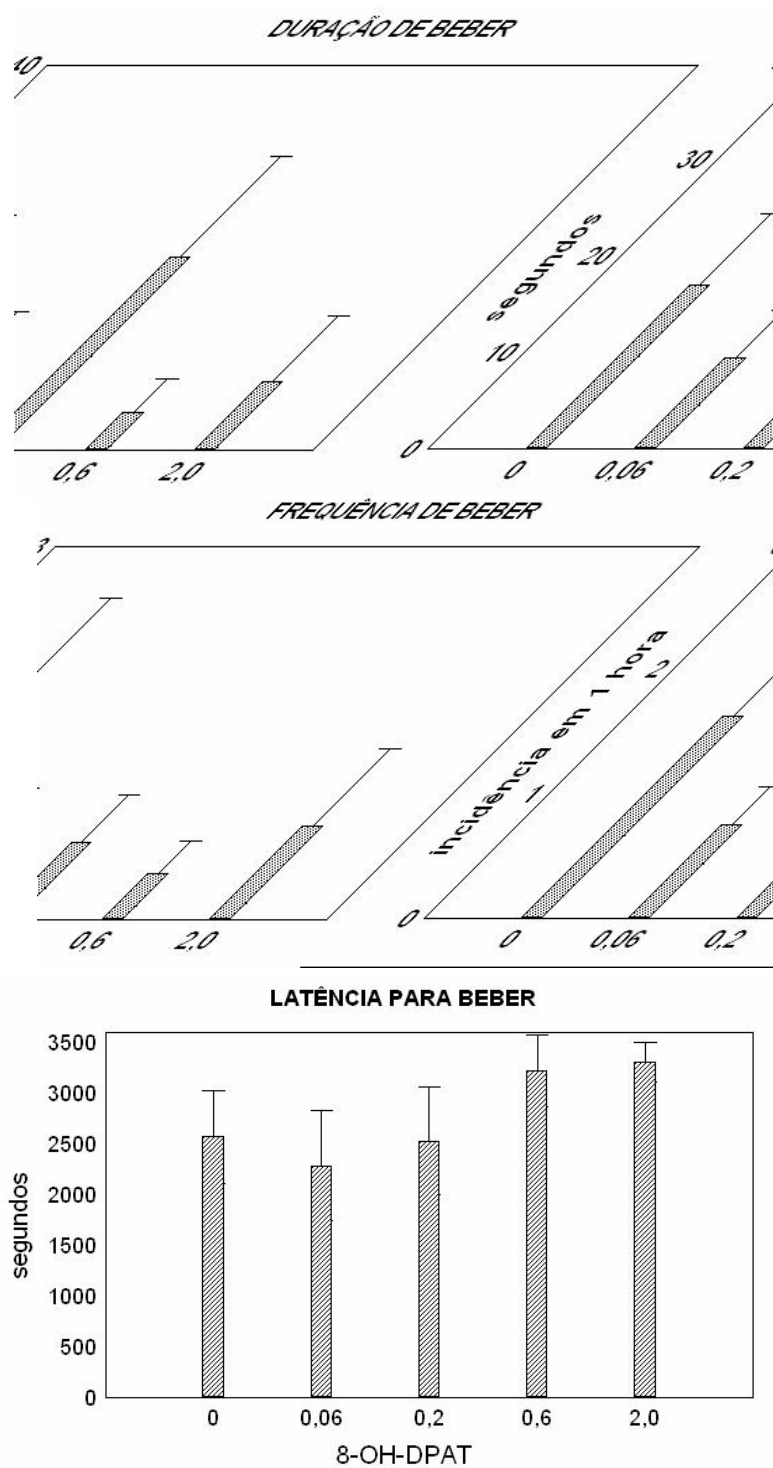


Figura 9- Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre a duração, a frequência e a latência do comportamento de beber em uma hora (10-11h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média.(#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

3.3.2 Efeitos ingestivos de 8-OH-DPAT no período vespertino

-Ingestão de alimento

A ingestão de alimento foi analisada, através de ANOVA de uma via para cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs), em que se considerou a variável Dose e a ingestão de alimento (gramas por 100 gramas de peso corporal). Na primeira hora (14-15h), as doses 0,6 e 2,0 (mg/kg) provocaram redução ingestão de alimentos [$F(4,35)=3,21$; $p=0,002$] (Fig 10A). Nos intervalos seguintes (15-16h e 16-17h) não ocorreram alterações significantes na ingestão de alimento, entretanto, na análise da ingestão acumulada, o tratamento com as doses 0,6 e 2,0 (mg/kg) provocou diminuição da ingestão de alimentos em duas horas (14-16h) [$F(4,35)=3,28$; $p=0,01$] e em três horas (14-17h) [$F(4,35)=3,22$; $p=0,02$] (Fig. 10B). A ingestão acumulada em vinte e quatro horas foi reduzida [$F(4,35)=8,08$; $p=0,001$] após o tratamento com todas as doses testadas (Fig. 10C).

O perfil comportamental dos episódios de comer na primeira hora de experimento (14-15hs) foi analisado por meio de análise de uma via entre Dose e duração de comer (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento. Nos animais tratados com o 8-OH-DPAT não ocorreu alteração no tempo despendido para comer, porém, em doses mais altas (0,6 e 2,0 mg/kg) observou-se um aumento significativo na latência para primeiro episódio ingestivo [$F(4,35)=4,20$; $p=0,006$]. Após a administração da dose 0,06 (mg/kg), observou-se um aumento significativo na frequência [$F(4,35)=2,65$; $p=0,04$] dos episódios ingestivos na primeira hora de

experimento. Todavia, a duração destes eventos não foi alterada pelas injeções de 8-OH-DPAT.

-Ingestão hídrica

A ingestão hídrica foi analisada, em cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs), através de ANOVA de uma via considerando-se a variável Dose e a quantidade de água ingerida (gramas por 100 gramas de peso corporal). A administração de altas doses (0,6 e 2,0 mg/kg) de 8-OH-DPAT provocou redução da quantidade de água ingerida na primeira hora (14-15h) [$F(4,35)=3,11$; $p=0,02$] e ao final de vinte e quatro horas [$F(4,35)=5,78$; $p=0,01$] de registro (Fig 12).

O perfil comportamental dos episódios de beber na primeira hora de experimento (14-15h) foi analisado por meio de análise de uma via entre Dose e duração de comer (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento. Na primeira hora de experimento (14-15h), a duração da ingestão hídrica e a frequência dos episódios de ingestão hídrica foram reduzidas após a administração da dose 2,0 (mg/kg) e um aumento significativo [$F(4,35)= 3,09$; $p=0,02$] na latência para o início do primeiro episódio ingestivo ocorreu após a administração das doses 0,2, 0,6 e 2,0 (mg/kg) (Fig 13).

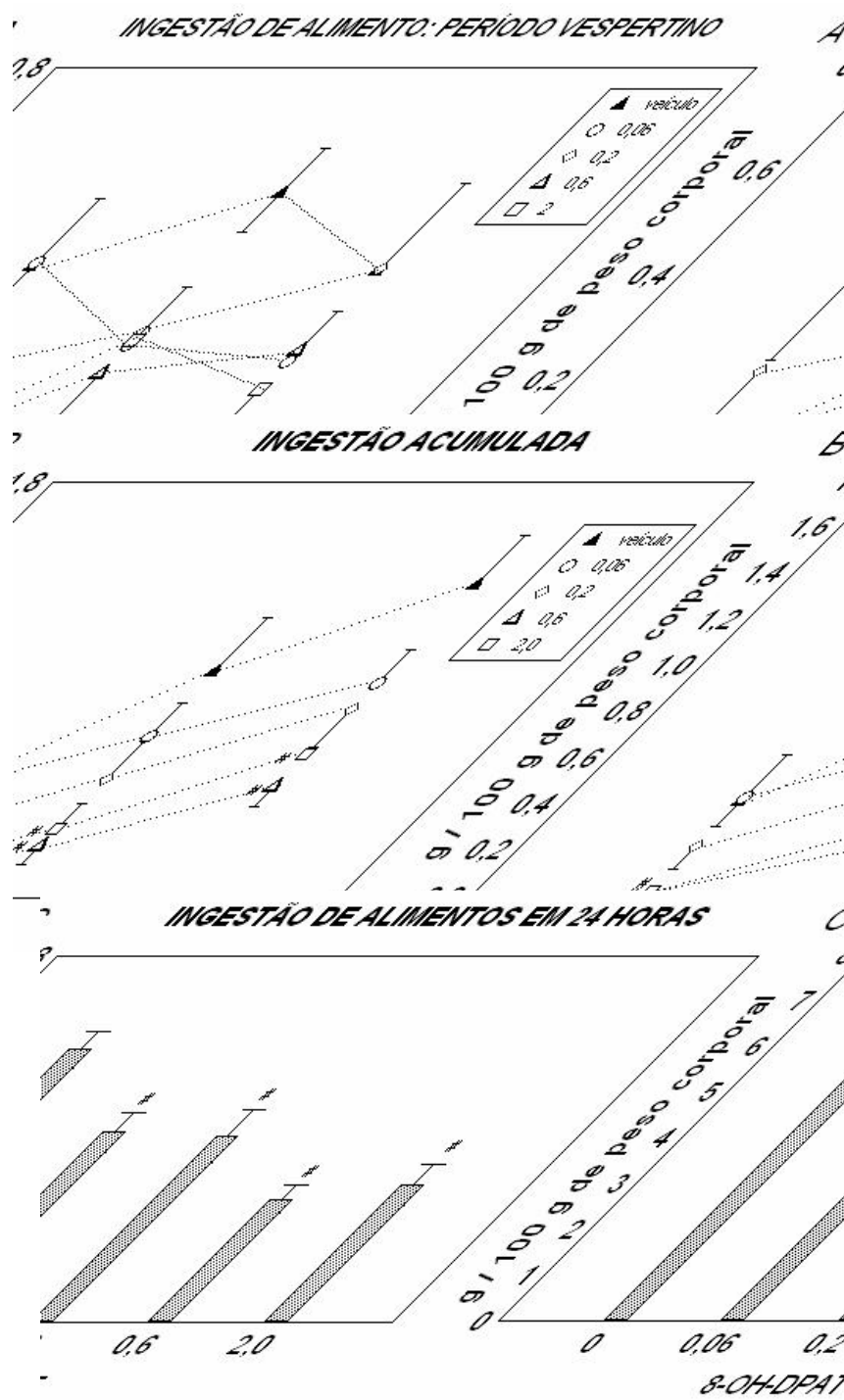


Figura 10- Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre: a quantidade de alimento ingerido ao final da primeira hora (14-15h), da segunda hora (15-16h) e da terceira hora (16-17h) (A); a ingestão acumulada neste período (14-15h, 14-16h e 14-17h) (B); e o total ingerido em vinte e quatro horas (C) após o início do experimento às 14:00 p.m. Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

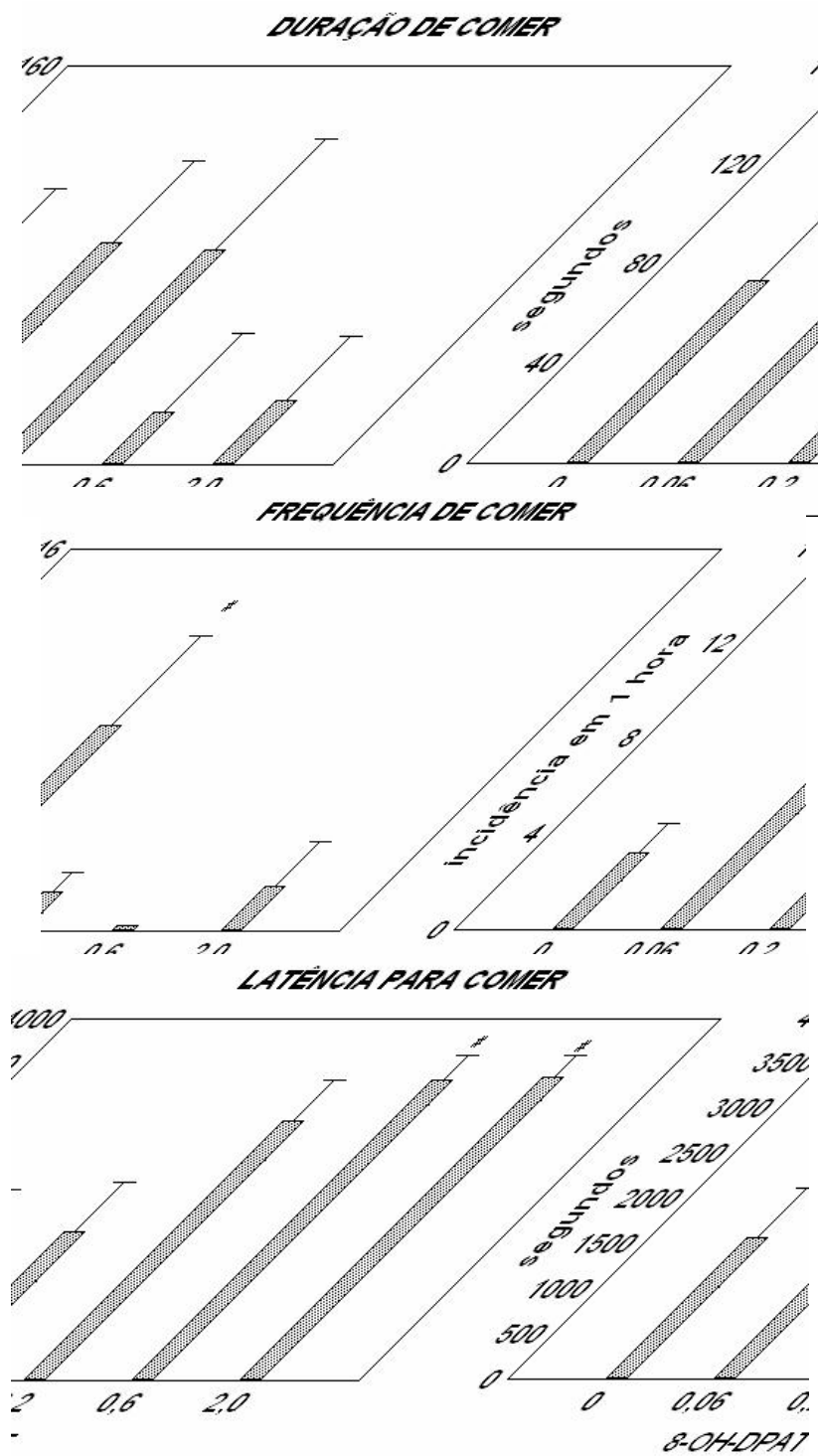


Figura 11 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre duração, frequência e latência para comer em uma hora (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

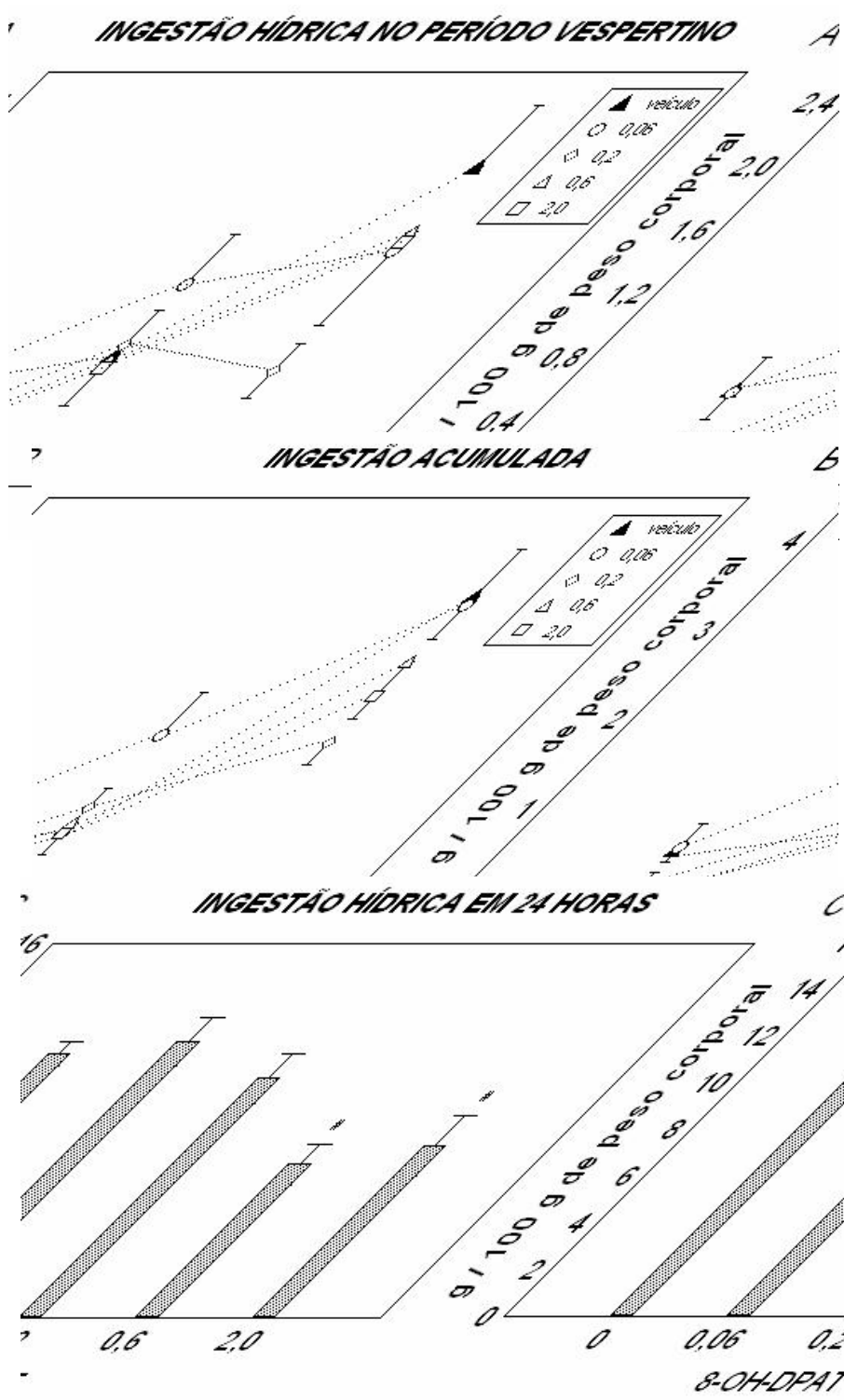


Figura 12- Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre a quantidade de água ingerida ao final da primeira hora (14-15h), da segunda hora (15-16h) e da terceira hora (16-17) (A); sobre a ingestão acumulada neste período (14-15h, 14-16h e 14-17h) (B) e sobre o total ingerido em vinte e quatro horas (C) após o início do experimento às 14:00 p.m. Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

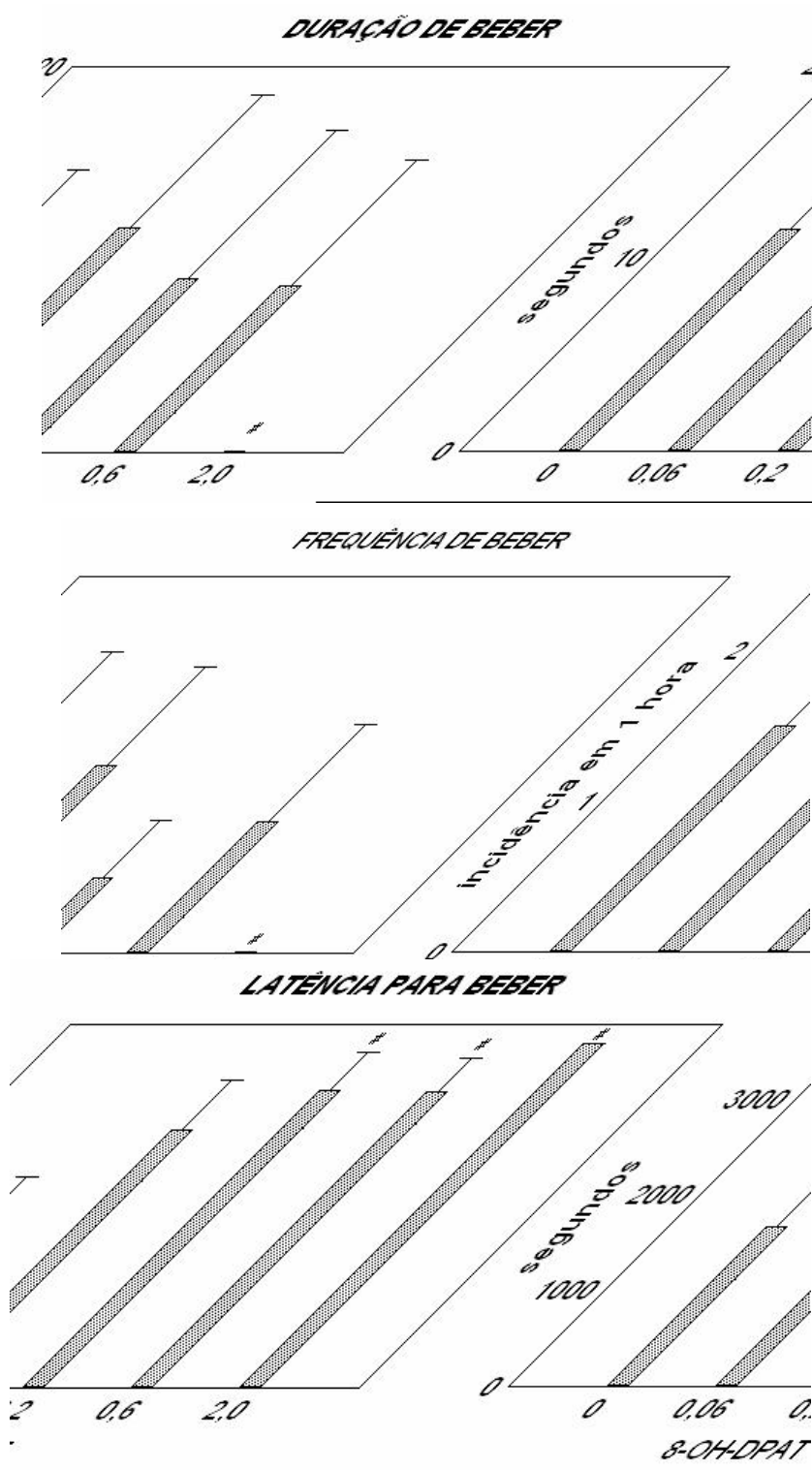


Figura 13 Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre duração, frequência e latência para beber em uma hora (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

3.3.3 Diferenças nos efeitos ingestivos do 8-OH-DPAT entre o período matutino e vespertino

- Ingestão de alimento

Para a análise das diferenças nos efeitos do 8-OH-DPAT sobre a ingestão de alimento entre os períodos, foi realizada uma ANOVA de duas vias em que se comparou Dose e Período com a ingestão de alimento (gramas por 100 gramas de peso corporal) em cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs). Na primeira hora de experimento, não ocorreram diferenças significantes nos efeitos ingestivos do 8-OH-DPAT entre os períodos, entretanto, observa-se que no período vespertino as duas maiores doses provocaram hipofagia e no período matutino todas as doses reduziram significativamente a ingestão de alimento (Fig 14A). A análise nos demais intervalos de tempo, não revelou diferenças nos efeitos ingestivos do 8-OH-DPAT entre os períodos (Fig. 14B, Fig.14C). Na análise da ingestão acumulada, não ocorreram diferenças dos efeitos do 8-OH-DPAT entre os períodos (Fig. 15).

Os comportamentos ingestivos foram analisados por ANOVA de duas vias em que se comparou Dose e Período com duração de comer (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento, registrados na primeira hora de experimento. Nesta análise, não houve diferença nos efeitos do 8-OH-DPAT entre os períodos, entretanto, a administração da menor dose testada (0,06 mg/kg), exclusivamente no período vespertino, aumentou a frequência do comportamento de comer (Fig. 16).

-Ingestão hídrica

Para a análise das diferenças nos efeitos do 8-OH-DPAT sobre a ingestão hídrica entre os períodos, foi realizada uma ANOVA de duas vias em que se comparou Dose e Período com a ingestão de água (gramas por 100 gramas de peso corporal) em cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 h). Na primeira hora não ocorreram diferenças nos efeitos do 8-OHDPAT entre os períodos (Fig.17A). Na segunda hora a análise não apresentou diferenças entre as doses, porém apresentou diferenças dos efeitos entre os períodos [$F(1,77)=7,01$; $p=0,009$] e na interação entre estes fatores [$F(4,77)=2,86$; $p=0,02$], sendo que, todas as doses reduziram a ingestão hídrica na segunda hora do período matutino e a administração da dose 0,06 mg/kg no período vespertino, provocou aumento na ingestão hídrica (Fig. 17B) e a análise da ingestão acumulada em duas horas revelou um perfil semelhante (Fig. 18A). Na terceira hora e na ingestão acumulada em três horas, não ocorreram diferenças dos efeitos do 8-OH-DPAT sobre a ingestão hídrica entre os períodos (Fig. 17C, Fig. 18B).

O perfil comportamental, dos episódios de ingestão hídrica, foi analisado por ANOVA de duas vias em que se comparou Dose e Período com duração (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento, registrados na primeira hora de experimento. Nesta análise, não houve diferença nos efeitos do 8-OH-DPAT entre os períodos, entretanto, a administração da menor dose testada (0,06 mg/kg), exclusivamente no período vespertino, aumentou a frequência do comportamento de comer (Fig. 16).

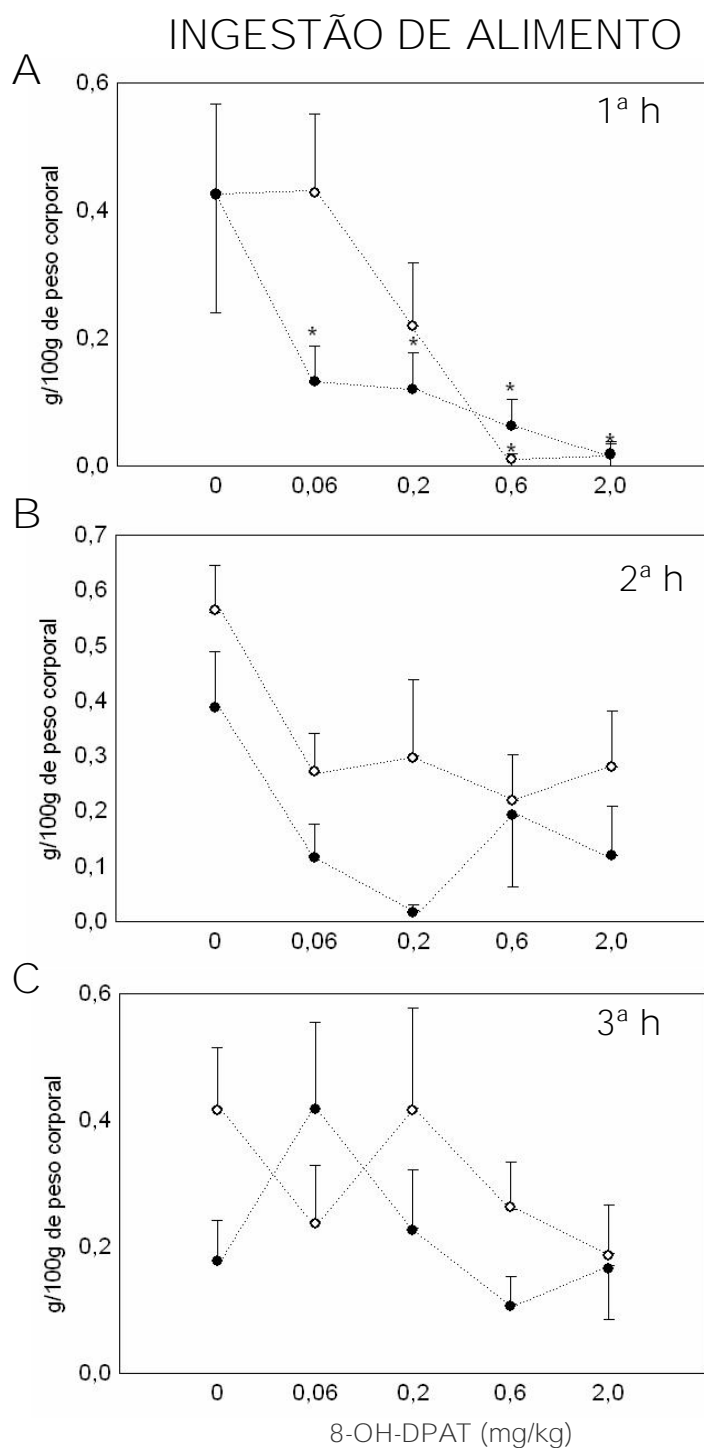


Figura 14 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre a ingestão de alimentos no período matutino e vespertino (M/V): na primeira hora (10-11h / 14-15h)(A), na segunda hora (11-12h / 15-16h)(B) e na terceira hora de registro (12-13h / 16-17h)(C). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo. (= manhã; ĩ = tarde)

INGESTÃO ACUMULADA DE ALIMENTO

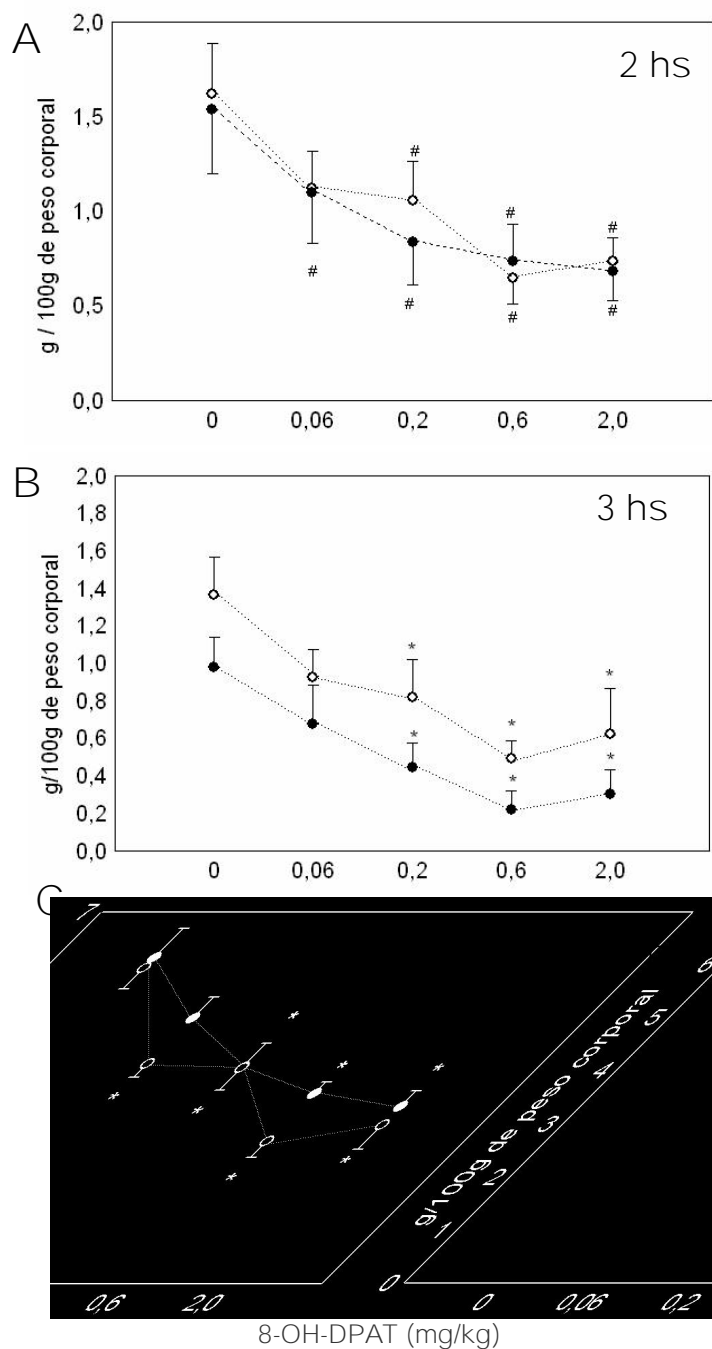


Figura 15 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre a ingestão acumulada de alimentos no período matutino e vespertino (M/V): em duas horas (10-12h/14-16h)(A), em três horas (10-13h/14-17h)(B) e em vinte e quatro horas (C). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (i) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos(= manhã; i = tarde).

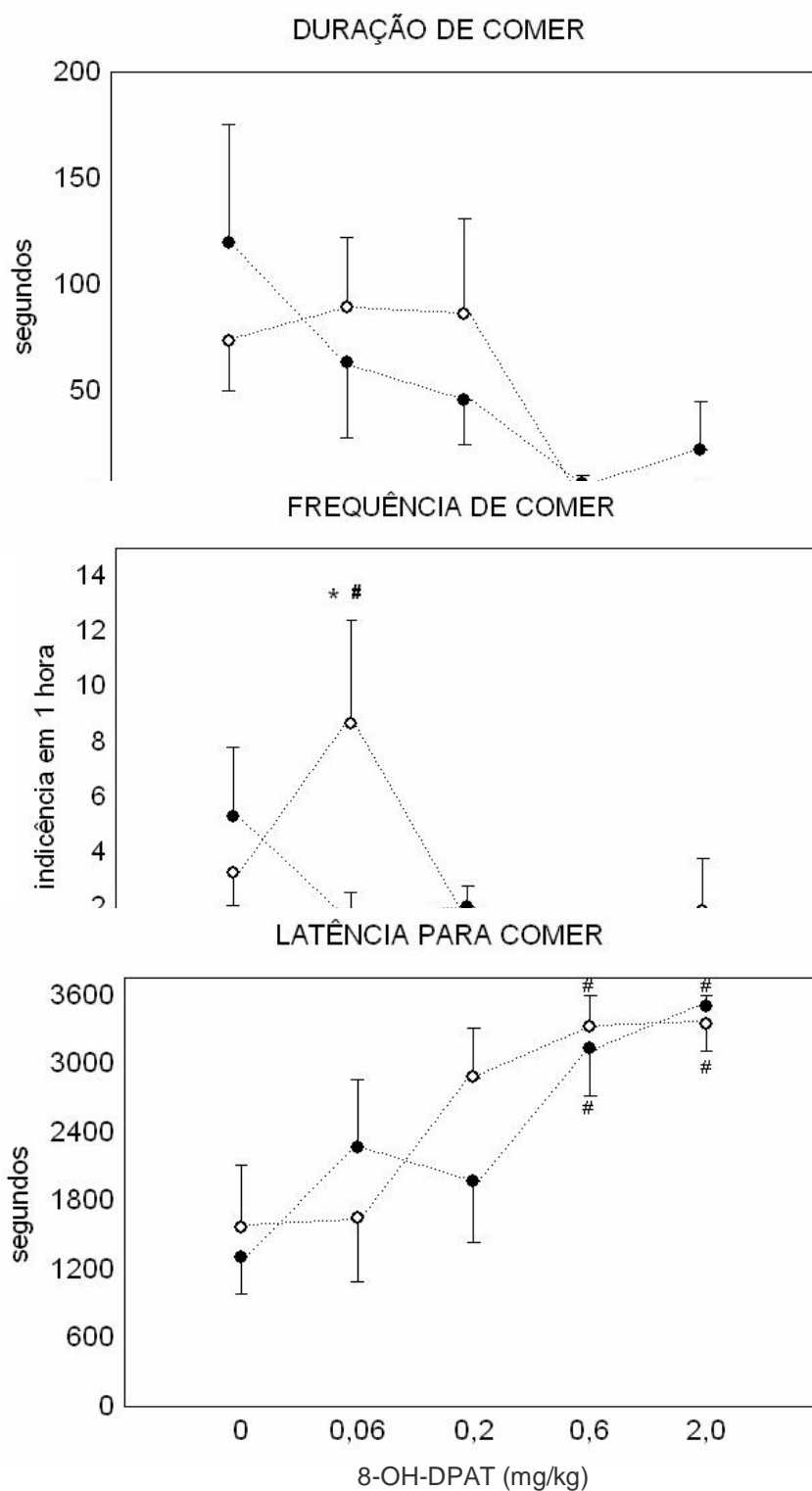


Figura 16 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre duração, frequência e latência para o comportamento de comer no período matutino (10-11h) e no período vespertino (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos (= manhã; ï = tarde).

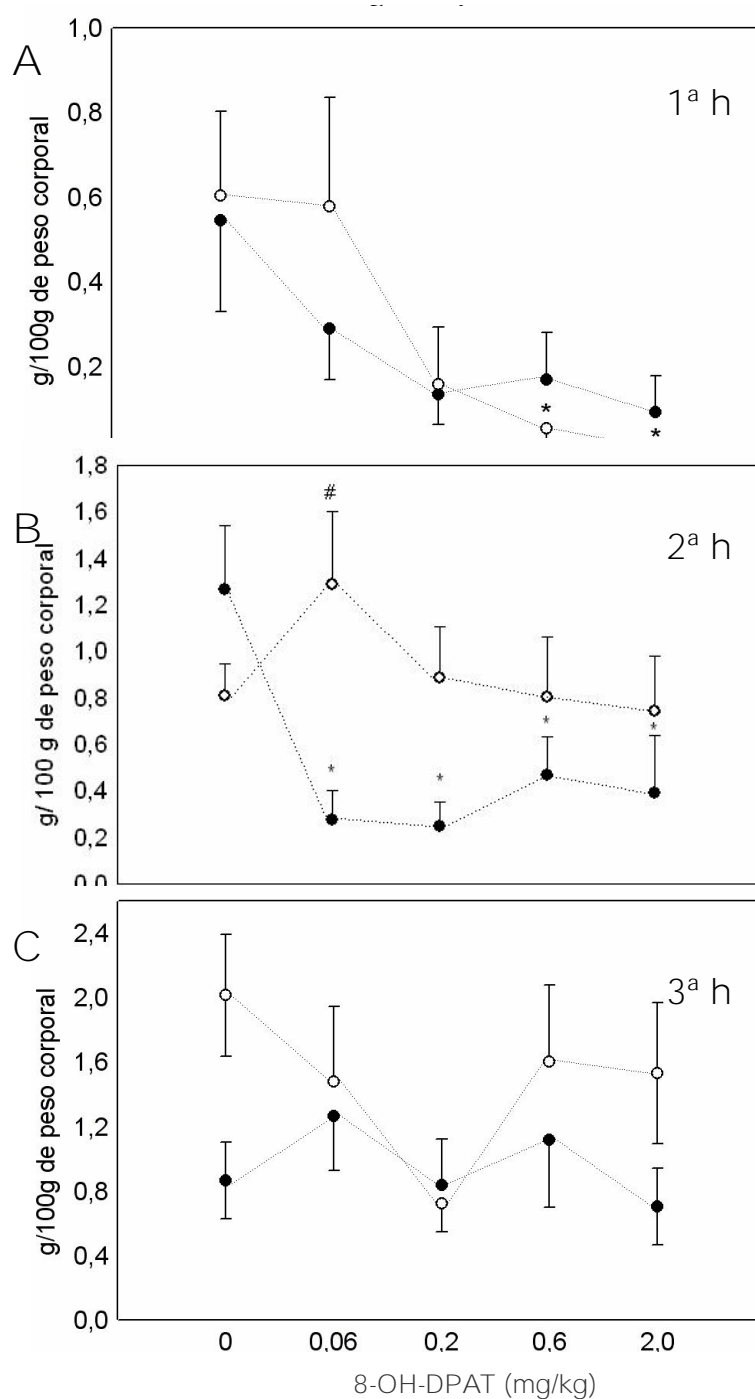


Figura 17 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre a ingestão hídrica no período matutino e vespertino (M/V): na primeira hora (10-11h / 14-15h)(A), na segunda hora (11-12h/ 15-16h)(B) e na terceira hora de registro (12-13h/ 16-17h)(C). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos. (= manhã; i = tarde)

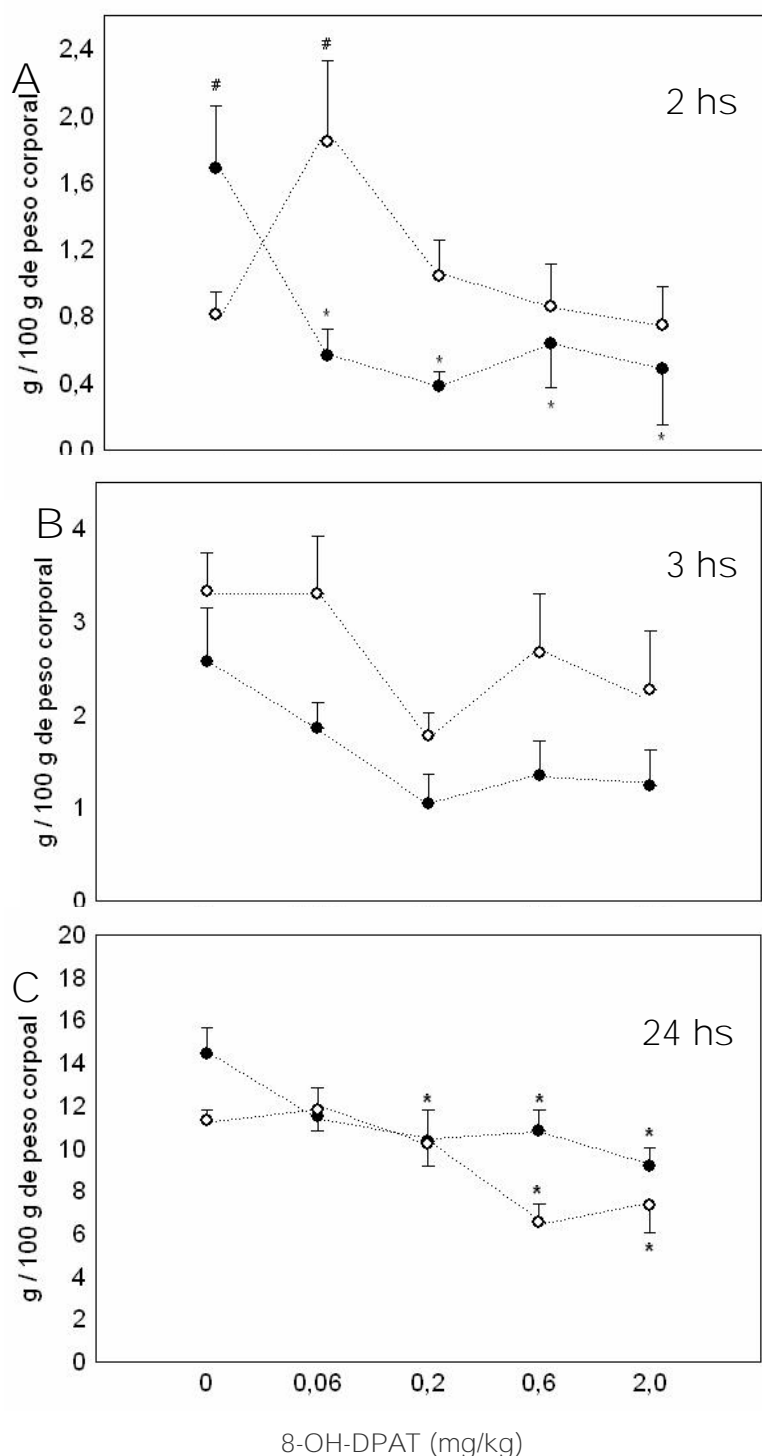


Figura 18 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre a ingestão acumulada de alimentos no período matutino e vespertino (M/V): em duas horas (10-12h/14-16h)(A), em três horas (10-13h/14-17h)(B) e em vinte e quatro horas (C). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos. (= manhã; i = tarde)

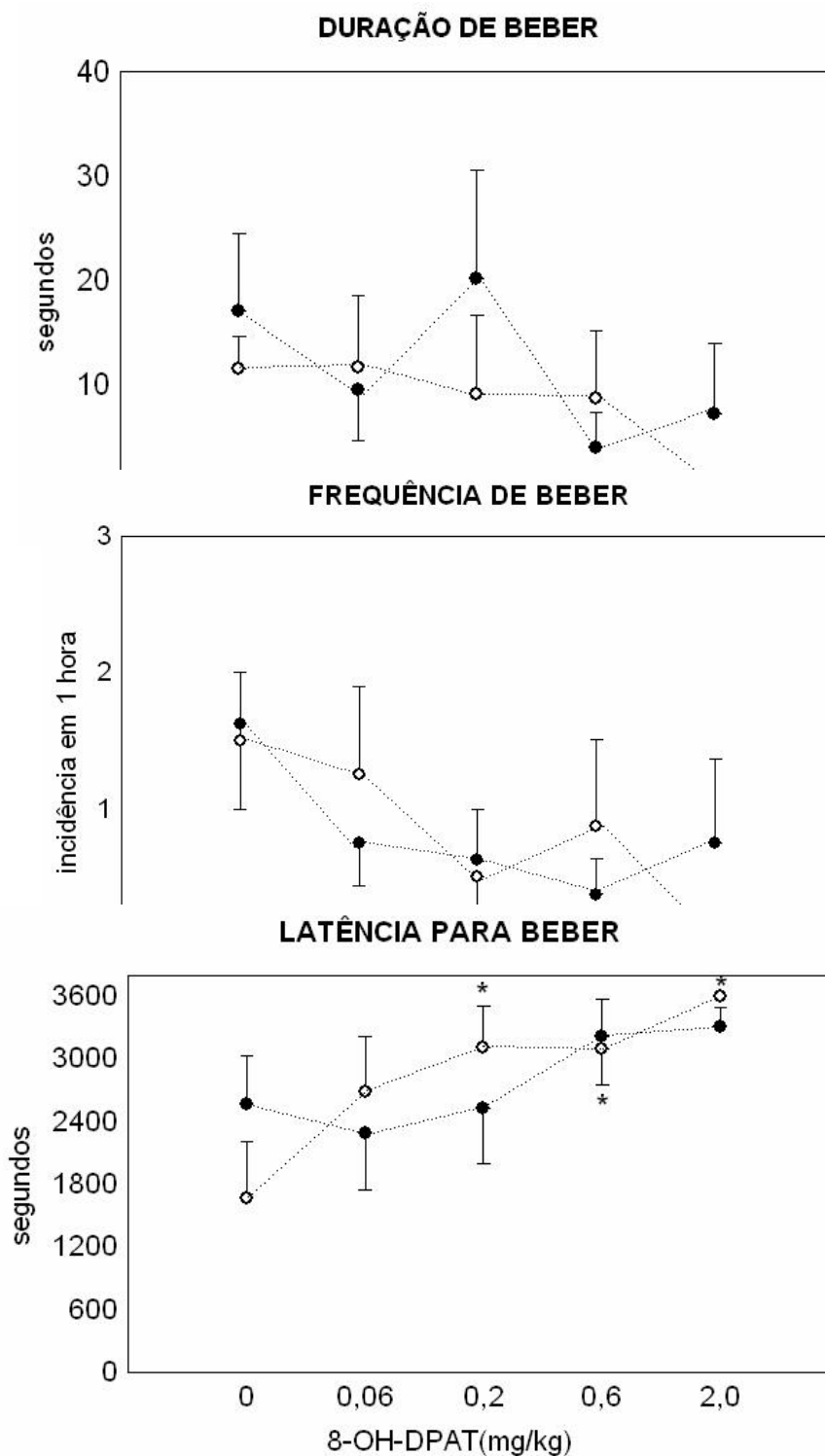


Figura 19 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre duração, frequência e latência para o comportamento de comer no período matutino (10-11h) e no período vespertino (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo(= manhã; i = tarde)

3.3.5 Efeitos comportamentais de 8-OH-DPAT no período matutino

Os comportamentos não-ingestivos (auto-limpeza, sono, alerta, exploração e locomoção) na primeira hora de experimento (10-11hs) foram analisados por meio de análise de uma via entre Dose e duração (segundos), frequência (número de episódios em uma hora) e latência (segundos para o primeiro episódio). As injeções de 8-OH-DPAT, no período matutino, aumentaram a duração do comportamento de sono [$F(4,35)=10,89$; $p=0,01$] e diminuíram comportamentos de alerta [$F(4,35)=2,97$; $p=0,03$], exploração [$F(4,35)=4,50$; $p=0,004$] e auto-limpeza [$F(4,35)=4,28$; $p=0,006$] (Tabela 1). Todas as doses de 8-OH-DPAT aumentaram significativamente a duração do sono e a administração das duas maiores doses (0,6 e 2,0 mg/kg) diminuiu a latência para o sono. A frequência dos episódios de sono foi aumentada apenas na dose 0,2 (mg/kg) (Tab. 1) (Fig. 20). A duração de alerta foi reduzida nas três doses maiores (0,2, 0,6 e 2,0 mg/kg) (Tab. 1). Entretanto, não se observou diferenças na frequência deste comportamento. A latência para o alerta foi diminuída na maior dose (2,0 mg/kg) (Tab. 1).

Quanto aos comportamentos de exploração e auto-limpeza observou-se uma diminuição significativa da duração e da frequência após a administração da dose 2,0 (mg/kg). A latência para locomoção foi significantemente elevada na dose 2,0 (mg/kg) (Tab. 1).

3.3.6 Efeitos comportamentais de 8-OH-DPAT no período vespertino

Os comportamentos não-ingestivos (auto-limpeza, sono, alerta, exploração e locomoção) na primeira hora de experimento (14-15hs) foram analisados por meio de análise de uma via entre Dose e duração (segundos), frequência (número de episódios em uma hora) e latência (segundos para o primeiro episódio). As injeções de 8-OH-DPAT em pombos no período vespertino aumentaram o comportamento de sono [$F(4,35)=10,89$; $p=0,01$] (Fig20) e diminuíram comportamentos de exploração [$F(4,35)= 4,50$; $p=0,004$] e auto-limpeza [$F(4,35)=4,28$; $p=0,006$] (Tabela 1). Todas as doses de 8-OH-DPAT aumentaram significativamente a duração do sono enquanto que a latência para o sono foi aumentada nas doses 0,2, 0,6 e 2,0 (mg/kg) (Fig. 20) (Tab. 1). Quanto aos comportamentos de exploração e auto-limpeza observou-se um aumento na latência e uma redução significativa na duração e na frequência destes comportamentos após a administração das doses 0,6 e 2,0 (mg/kg). Na dose 2,0 (mg/kg) observou-se um aumento na latência e diminuição na frequência em que o animal locomoveu-se dentro da gaiola.

3.3.4 Diferenças dos efeitos comportamentais do 8-OH-DPAT entre o período matutino e vespertino

Para a análise das diferenças dos efeitos comportamentais do 8-OH-DPAT entre os períodos foi realizada uma ANOVA de duas vias em que se comparou Dose e Período com duração (segundos), frequência (número de episódios em uma hora) e latência (segundos para o primeiro episódio) dos

comportamentos de sono, alerta, exploração, auto-limpeza, alerta e locomoção. Nesta comparação, não ocorreram diferenças nos efeitos do 8-OH-DPAT entre os períodos matutino e vespertino (Fig 20).

Em resumo, em curto prazo (3 horas), a administração de 8-OH-DPAT, no período matutino, provocou hipofagia e hipodipsia acompanhados por um aumento na latência para o consumo alimentar. Em longo prazo (24 horas), todas as doses diminuíram a ingestão de alimentos e água. O 8-OH-DPAT aumentou a duração do sono e diminuiu comportamentos exploratórios (exploração, auto-limpeza e locomoção) de maneira dose-dependente. Em adição, a administração de altas doses (0,6 e 2,0 mg /kg) de 8-OH-DPAT, no período vespertino, causou hipofagia e hipodipsia acompanhados de um aumento na latência para o consumo alimentar. Entretanto, a administração da dose 0,06 (mg/kg) observa-se um aumento na frequência dos episódios de ingestão de alimento e um aumento discreto do consumo hídrico. O 8-OH-DPAT aumentou a duração do sono e diminuiu comportamentos exploratórios (exploração, auto-limpeza e locomoção) de maneira dose-dependente e todas as doses administradas aumentaram significativamente o tempo em que o animal exibiu sono.

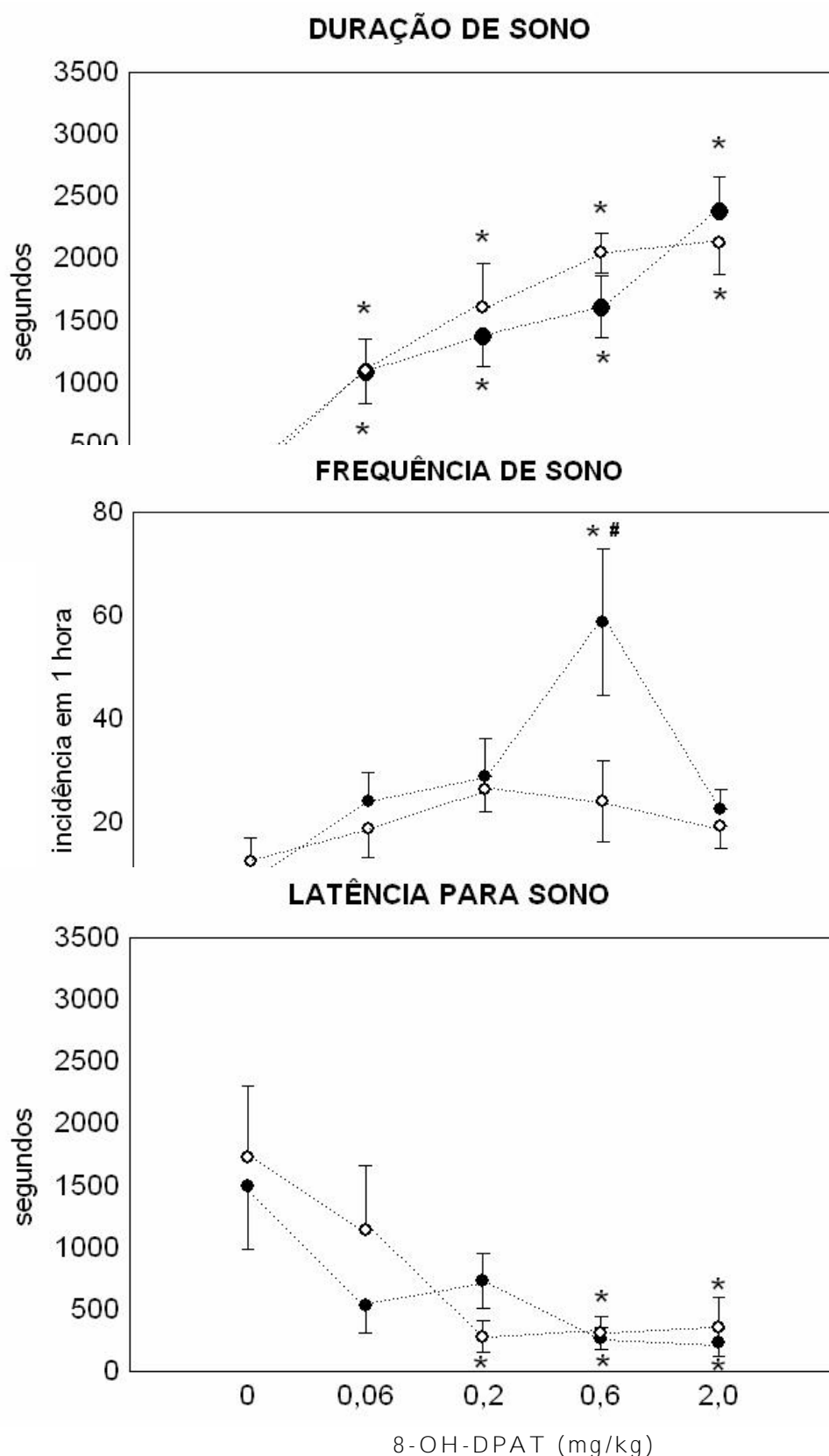


Figura 20 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou 8-OH-DPAT (0.06, 0.2, 0.6 ou 2.0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre duração, frequência e latência para o comportamento de sono no período matutino (10-11h) e no período vespertino (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos (= manhã; ï = tarde).

Tabela 1. Efeitos de injeções sistêmicas (i.m.) de 8-OH-DPAT sobre duração, frequência e latência dos comportamentos de auto-limpeza, alerta, exploração e locomoção

Comportamento	Período		8OHDPAT (mg/kg) :				
			0	0,06	0,2	0,6	2,0
Alerta	Manhã	D	1283±436	831±565	* 636±213	* 721±324	* 730±620
		F	26±13	22±6	17±7	20±8	15±8
		L	305±674	297±476	219±246	246±436	*27±7
	Tarde	D	1109±565	598±402	666±392	842±598	1141±738
		F	29±18	16±11	18±14	13±7	22±4
		L	539±1244	742±1276	22±62	142±403	0±0
Exploração	Manhã	D	1356±395	919±563	958±571	1013±462	*433±570
		F	38±13	29±9	26±8	31±17	*13±9
		L	23±26	34±47	34±62	46±59	178±115
	Tarde	D	1358±563	934±369	879±651	*548±285	*229±179
		F	45±26	35±25	*24±14	*20±10	*9,5±8
		L	22±29	33±52	154±248	279±368	*878±1201
Auto-limpeza	Manhã	D	445±239	598±332	238±181	209±184	*11±18
		F	10±2	14±8	8±5	9±5	*1±2
		L	660±522	725±921	1184±968	1528±1312	*2537±1432
	Tarde	D	686±332	456±594	229±194	*93±103	*27±43
		F	13±6	17±9	7±5	*5±6	*1±1
		L	329±330	209±163	1348±1217	*1290±1145	*2848±1187
Locomoção	Manhã	D	51±45	88±149	19±13	24±20	13±127
		F	14±16	10±6	9±9	9±6	4±10
		L	684±455	379±526	762±1239	578±573	*1908±941
	Tarde	D	75±89	68±110	27±20	13±17	7±35
		F	18±26	19±24	8±7	4±5	*1±10
		L	606±801	738±1228	360±355	1505±1376	*2653±1561

Os dados de duração (D) e latência (L) estão representados em segundos, enquanto os dados de frequência (F) em eventos (média ± E.P.M.). As injeções de 8OHDPAT foram administradas em dois períodos do ciclo claro, no período matutino (10 a.m.; N=8) e no período vespertino (14 p.m.; N=8).(*) diferenças estatisticamente significantes em relação às injeções de veículo (ác ascórbico 1%) ($p < 0,05$, teste de Duncan).

3.4 Efeitos ingestivos e comportamentais de injeções sistêmicas de mCPP nos períodos matutino e vespertino

3.4.1 Efeitos ingestivos de mCPP no período matutino

- Ingestão de alimento

A ingestão de alimento foi analisada, através de ANOVA de uma via para cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs), em que se considerou a variável Dose e a quantidade ingerida de alimento (gramas por 100 gramas de peso corporal). Na primeira hora (10-11hs) e na segunda hora (11-12 hs), não ocorreram diferenças ingestivas significantes (Fig 21A), entretanto, na ingestão acumulada em duas horas (10-12 hs) houve redução da quantidade de alimento ingerido [$F(3,32)=3,31$; $p=0,03$] após a administração da dose 3,0 (mg/kg)(Fig 21B). Na terceira hora (12-13 hs) a administração das doses 0,3 e 3,0 (mg/kg) provocou redução significativa na ingestão de alimento [$F(3,32)=5,13$; $p=0,005$] (Fig 21B) e, na ingestão acumulada em três horas (10-13 hs), a administração da dose 3,0 (mg/kg) provocou redução significativa na quantidade de alimento ingerido [$F(3,32)= 5,92$; $p=0,002$] (Fig 21B). A administração da dose 3,0 (mg/kg) provocou redução significativa na ingestão de alimento em 24 horas [$F(3,32)= 5,86$; $p=0,002$] (Fig 21C).

O perfil comportamental dos episódios de comer na primeira hora de experimento (10-11hs) foi analisado por meio de análise de uma via entre Dose e duração de comer (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento.

Esta análise não apresentou diferenças significantes na duração, frequência e latência para comer após o tratamento com MCP (Fig 22).

- *Ingestão hídrica*

A ingestão de alimento foi analisada, através de ANOVA de uma via para cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs), em que se considerou a variável Dose e a quantidade de alimento ingerido (gramas por 100 gramas de peso corporal). Na análise hora-a-hora não ocorreram diferenças na ingestão hídrica após a administração de MCP (Fig 23A). Quanto à ingestão acumulada, observa-se que, na ingestão acumulada em três horas (10-13h) a administração da dose 3,0 (mg/kg) provocou redução significativa na quantidade de água ingerida [$F_{3,32}=3,08$; $p=0,04$] (Fig 23B). Em vinte e quatro horas, a quantidade total ingerida não foi alterada pela administração do MCP (Fig 23C).

O perfil comportamental dos episódios de beber, na primeira hora de experimento (10-11hs), foi analisado por meio de análise de uma via entre Dose e duração de comer (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento. Esta análise não apontou na duração, frequência e latência para beber (Fig 24).

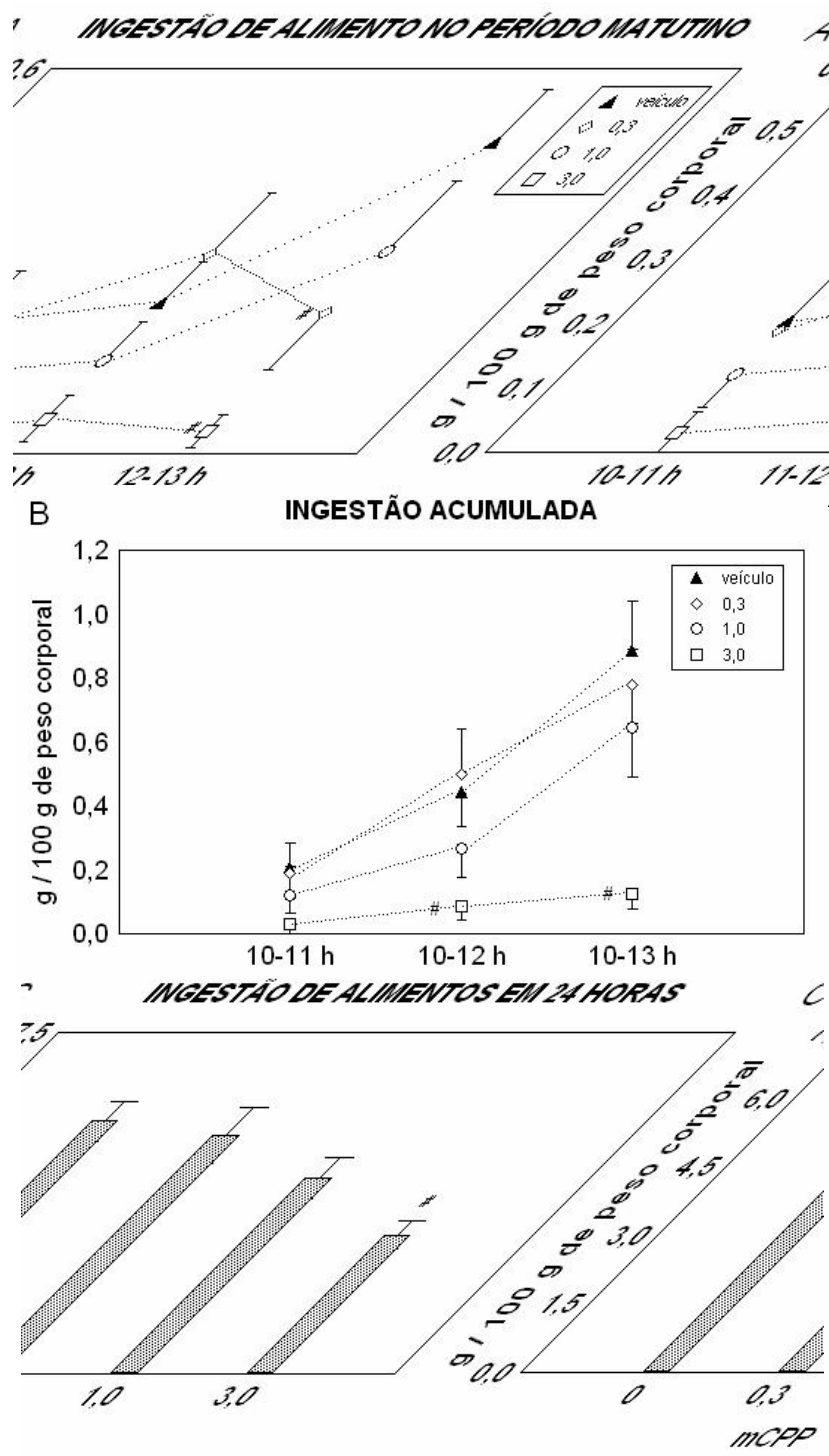


Figura 21- Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0.3, 1.0 ou 3.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre: a quantidade de alimento ingerido na primeira hora (10-11h), na segunda hora (11-12h) e na terceira hora (12-13h) (A); a ingestão acumulada neste período (10-11h, 10-12h e 10-13h)(B); e o total ingerido em vinte e quatro horas (C) após o início do experimento às 10:00 a.m. Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

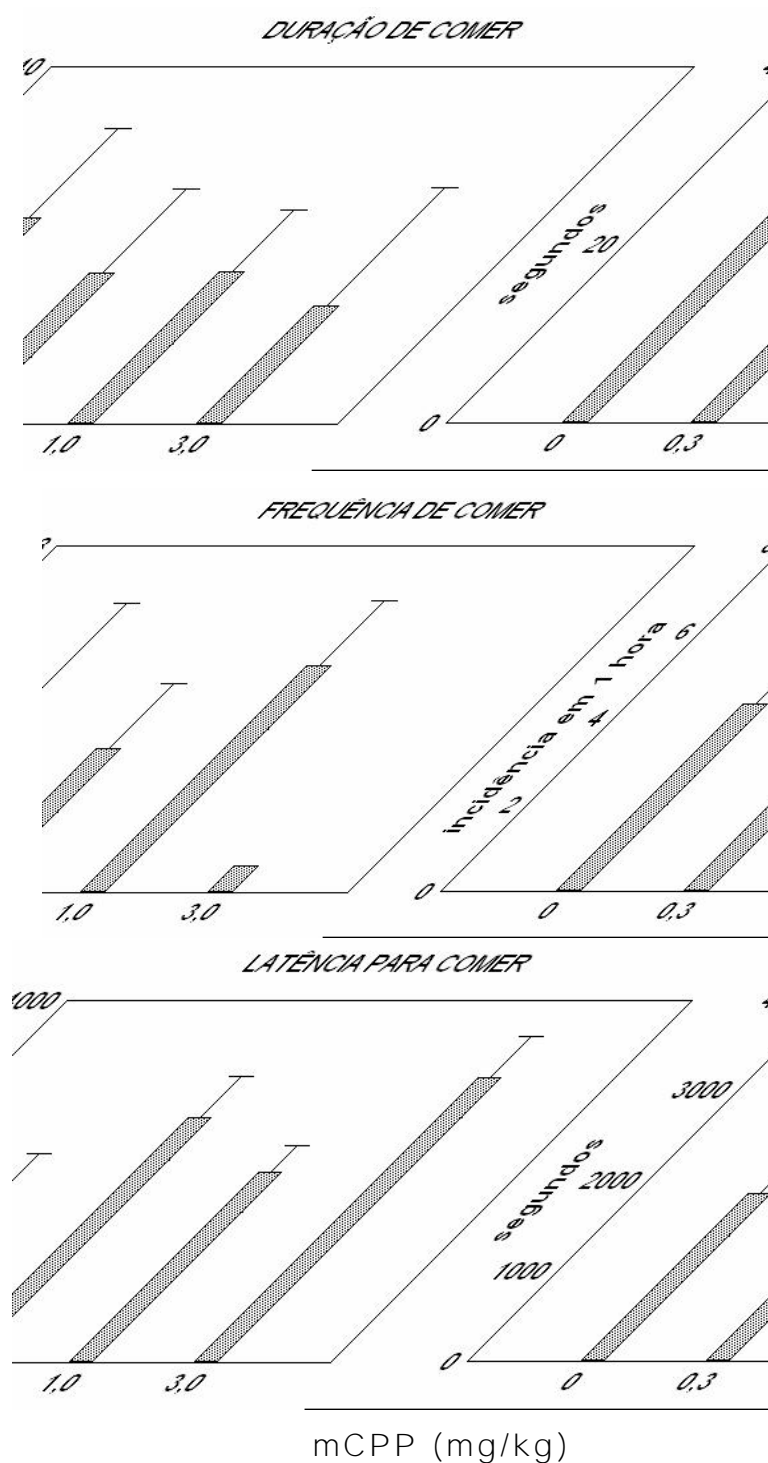


Figura 22 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0.3, 1.0 ou 3.0 mg/kg), em pombos (N=8), sobre duração, frequência e latência para comer em uma hora (10-11h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

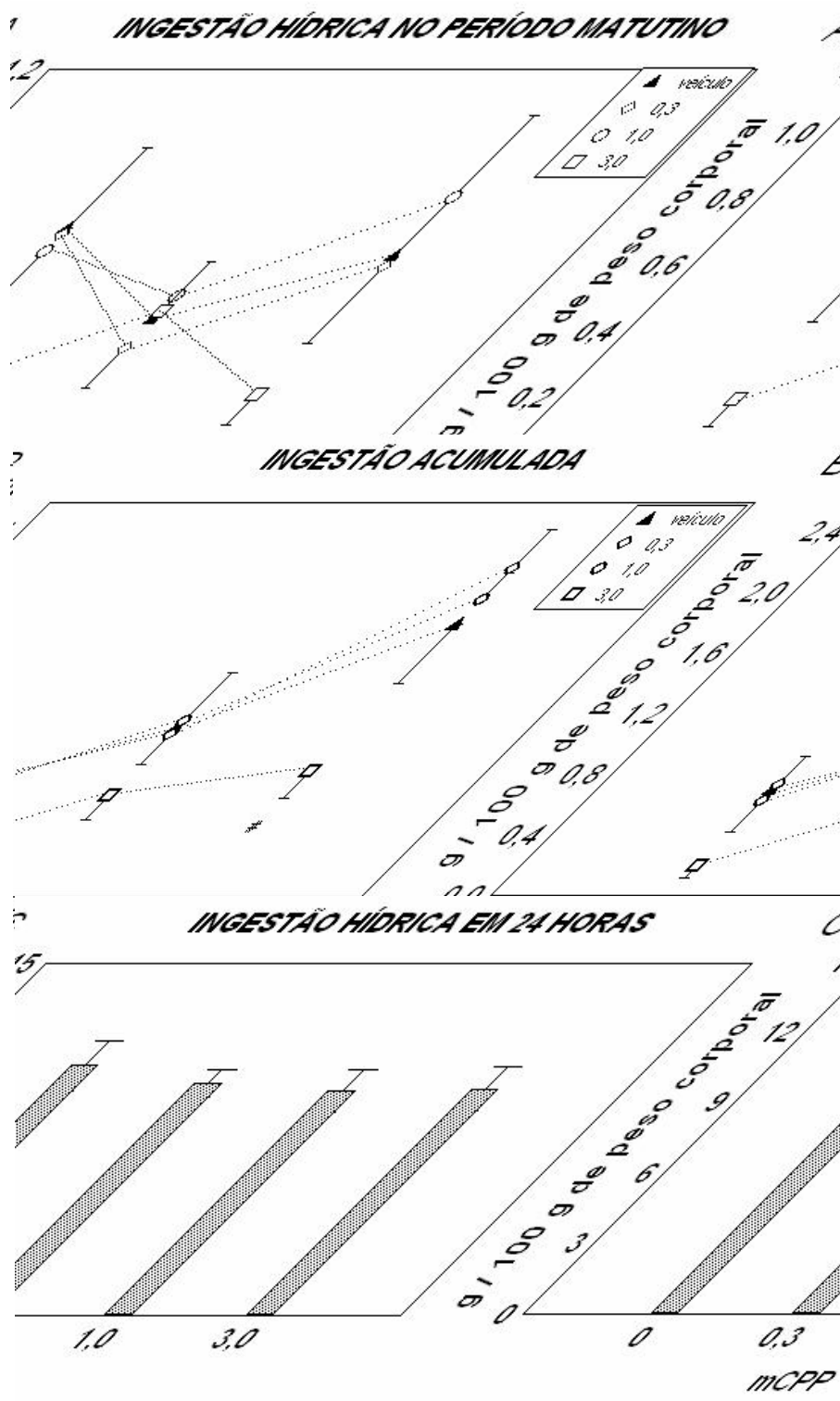


Figura 23- Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0.3, 1.0 ou 3.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre: a quantidade de água ingerida na primeira hora (10-11h), na segunda hora (11-12h) e na terceira hora (12-13h) (A); a ingestão acumulada neste período (10-11h, 10-12h e 10-13h)(B); e o total ingerido em vinte e quatro horas (C) após o início do experimento às 10:00 a.m. Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

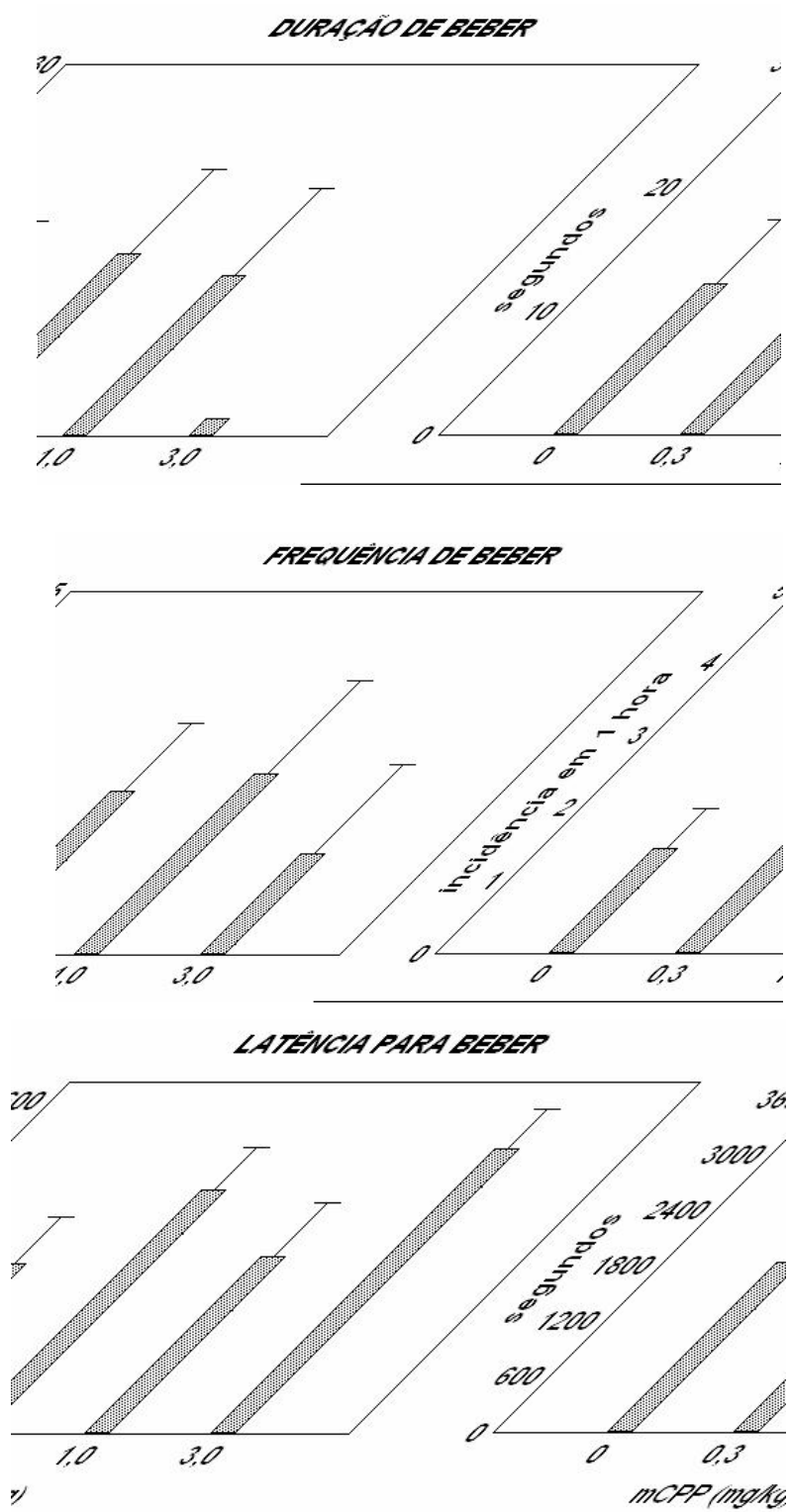


Figura 24 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0.3, 1.0 ou 3.0 mg/kg), em pombos (N=8), sobre duração, frequência e latência para beber em uma hora (10-11h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

3.4.2 Efeitos ingestivos de mCPP no período vespertino

- Ingestão de alimento

A ingestão de alimento foi analisada, através de ANOVA de uma via para cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs), em que se considerou a variável Dose e a quantidade ingerida de alimento (gramas por 100 gramas de peso corporal). Na primeira hora de experimento (14-15h) a administração de todas as doses de mCPP provocou redução da ingestão de alimento [$F(3,32)= 3,92$; $p=0,001$] (Fig 25A). A análise hora-a-hora não revelou diferenças significantes entre os animais tratados com mCPP, entretanto, todas as doses reduziram a ingestão de alimento no acumulado em duas horas [$F(3,32)=6,99$; $p=0,001$] e em três horas [$F(3,32)=6,69$; $p=0,001$] (Fig 25B). Em 24 horas não se observou diferenças significantes na ingestão de alimento.

O perfil comportamental dos episódios de comer na primeira hora de experimento (14-15h) foi analisado por meio de análise de uma via entre Dose e duração de comer (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento. A administração de todas as doses de mCPP diminuiu a duração de comer [$F(3,32)=10,16$; $p=0,001$]. Em adição, as doses 1,0 e 3,0 (mg/kg) diminuíram a frequência de comer [$F(3,32)=6,72$; $p=0,001$] e aumentaram a latência para o primeiro episódio ingestivo [$F(3,32)=10,94$; $p=0,001$] (Fig 26).

- Ingestão hídrica

A ingestão de alimento foi analisada, através de ANOVA de uma via para cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah,

3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs), em que se considerou a variável Dose e a quantidade de água ingerida (gramas por 100 gramas de peso corporal). Esta análise não apontou diferenças significantes na quantidade de água ingerida nos intervalos analisados (Fig 27). Em adição, a duração, a frequência e a latência para beber não foram alteradas pela administração de mCPP no período vespertino (Fig 28).

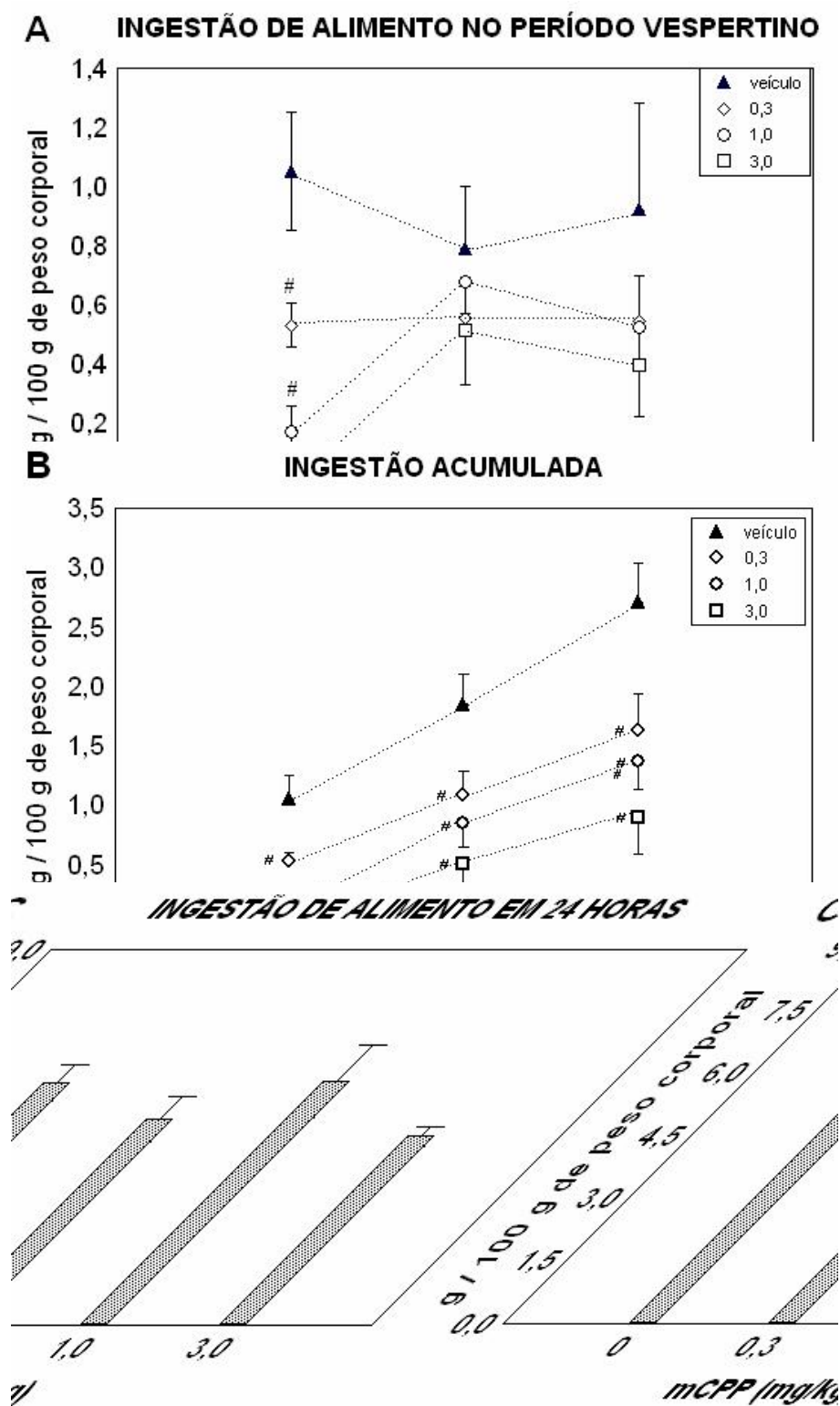


Figura 25- Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0.3, 1.0 ou 3.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre: a quantidade de alimento ingerido na primeira hora (14-15h), na segunda hora (15-16h) e na terceira hora (16-17h) (A); a ingestão acumulada neste período (14-15h, 14-16h e 14-17h)(B); e o total ingerido em vinte e quatro horas (C) após o início do experimento às 14:00 a.m. Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

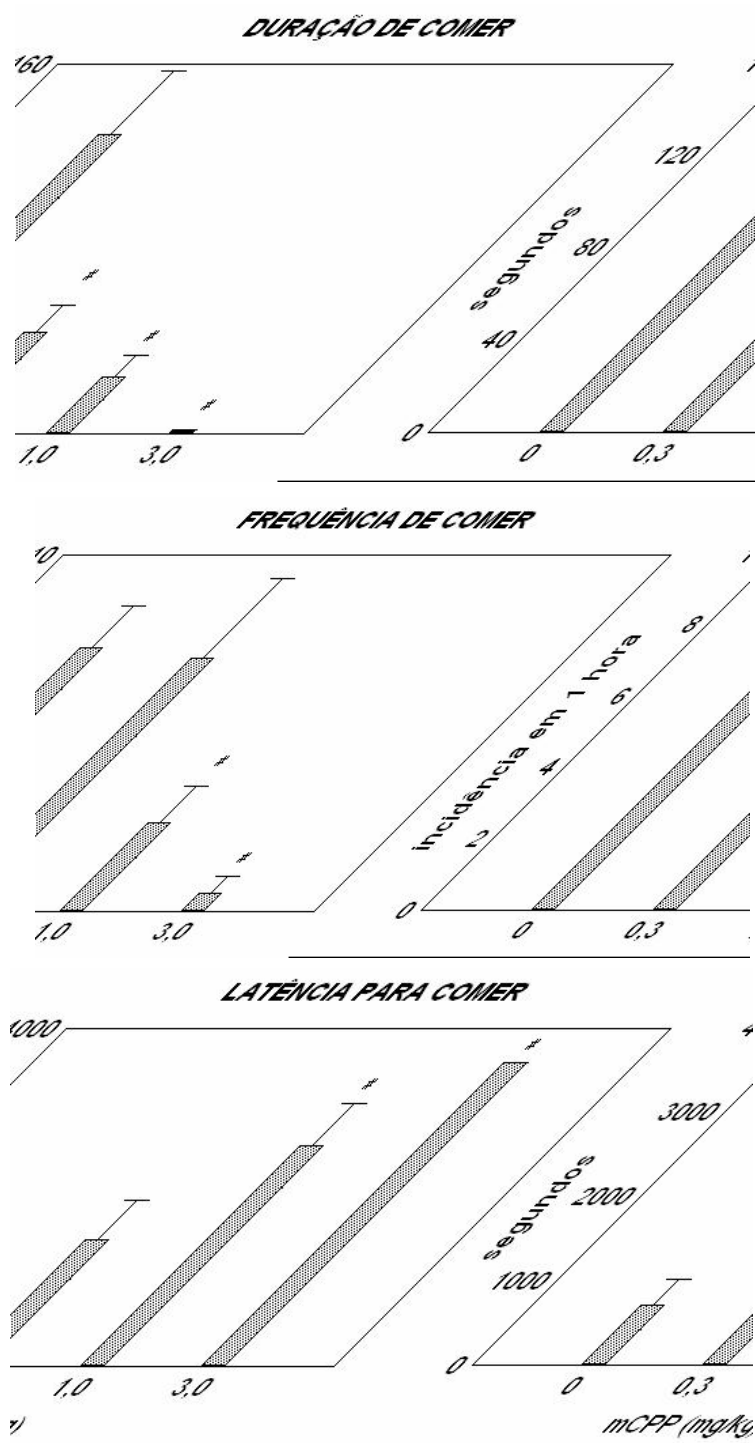


Figura 26 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0.3, 1.0 ou 3.0 mg/kg), em pombos (N=8), sobre duração, frequência e latência para comer em uma hora (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

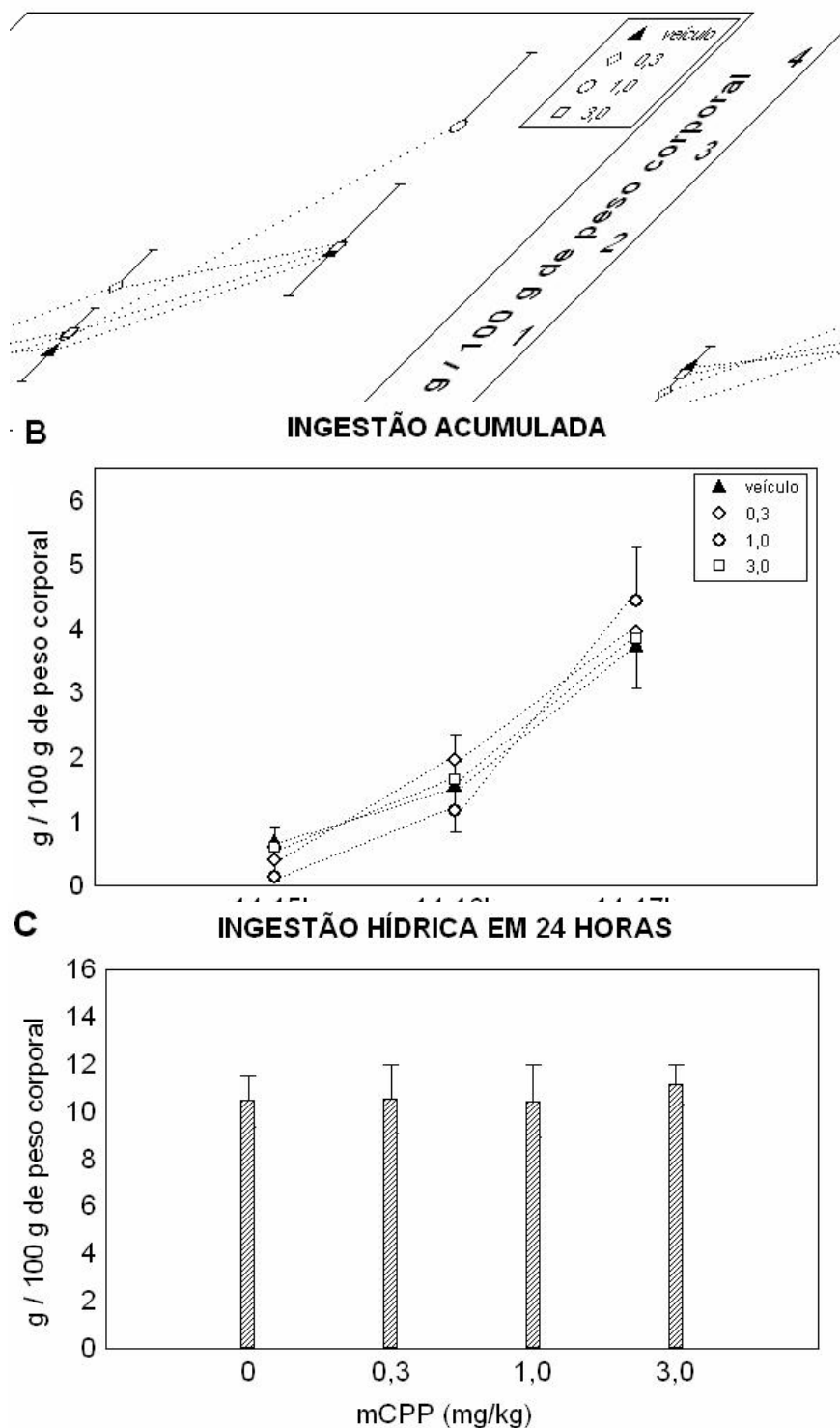


Figura 27- Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0.3, 1.0 ou 3.0 mg/kg) em pombos (N=8), sobre: a quantidade de água ingerida na primeira hora (14-15h), na segunda hora (15-16h) e na terceira hora (16-17h) (A); a ingestão acumulada neste período (14-15h, 14-16h e 14-17h)(B); e o total ingerido em vinte e quatro horas (C) após o início do experimento às 14:00 a.m. Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

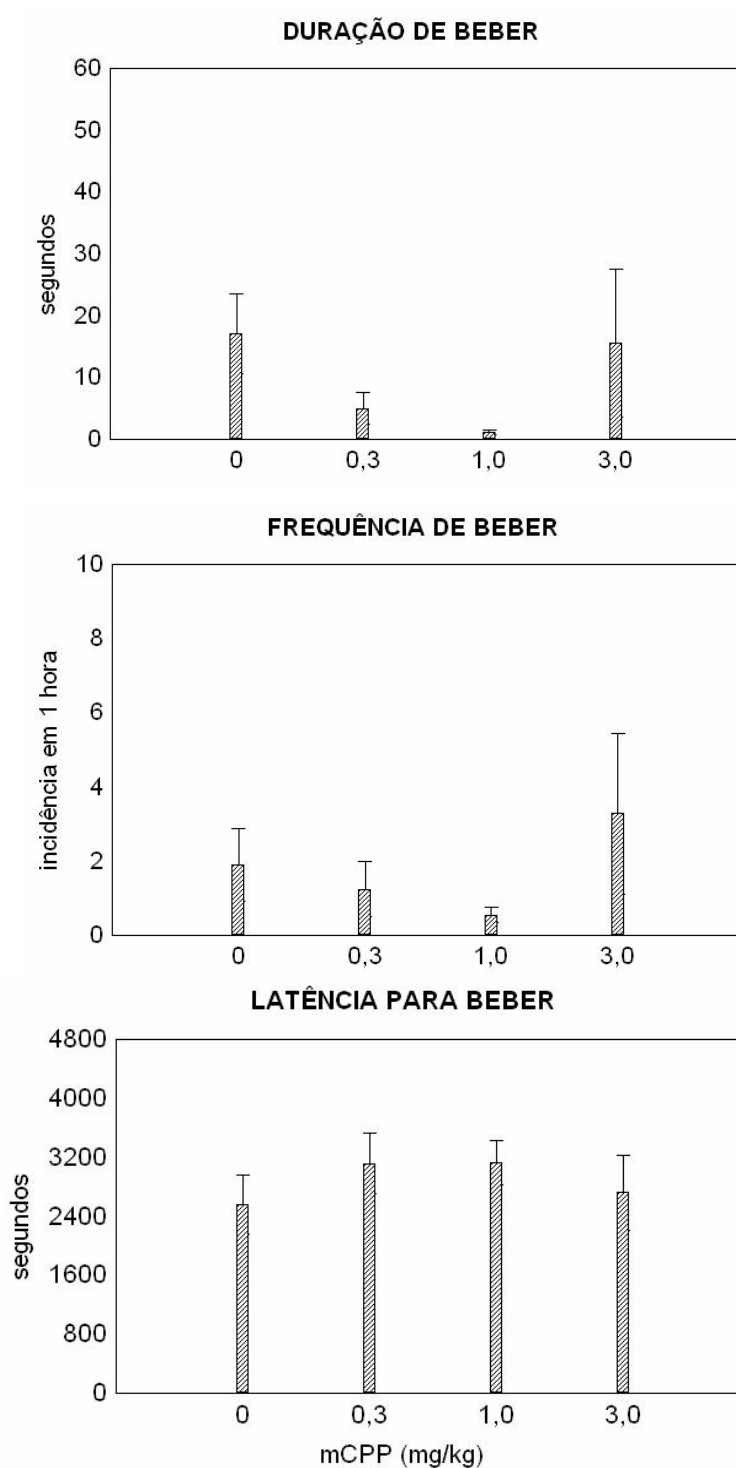


Figura 28 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0.3, 1.0 ou 3.0 mg/kg), em pombos (N=8), sobre duração, frequência e latência para beber em uma hora (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (#) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo.

3.4.3 Diferenças nos efeitos ingestivos do mCPP entre o período matutino e vespertino

- Ingestão de alimento

Para a análise das diferenças nos efeitos do mCPP sobre a ingestão de alimento entre os períodos, foi realizada uma ANOVA de duas vias em que se comparou Dose e Período com a ingestão de alimento (gramas por 100 gramas de peso corporal) em cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs). A análise da ingestão na primeira hora revelou diferenças significantes entre as doses [$F(3,64)=13,82$; $p=0,001$], entre os períodos [$F(3,64)=17,57$; $p=0,001$] e na interação entre estes fatores [$F(3,64)=7,6$; $p=0,001$]. A ingestão de alimento, na primeira hora, é significativamente maior no grupo de animais tratados com veículo no período vespertino (1,05g /100g) quando comparado com a ingestão de alimento no grupo de animais tratados com veículo no período matutino (0,21 g/100g) (Fig 29A). No grupo matutino, o tratamento com mCPP não alterou a quantidade de alimento ingerido entretanto, no período vespertino, todas as doses de mCPP provocaram redução dose-dependente na ingestão de alimento sendo que, nas duas maiores doses administradas (1,0 e 3,0 mg/kg) a quantidade de alimento ingerido é semelhante ao ingerido pelo grupo matutino (Fig 29A).

Na segunda hora de experimento a análise não apresentou efeito entre as doses, apresentou efeito entre os períodos [$F(1,64)=20,00$; $p=0,001$], porém, a interação entre estes fatores não foi significativa e o teste de Duncan revelou que a ingestão no grupo vespertino foi maior que a ingestão no grupo matutino,

porém, entre os grupos, não houve diferença na ingestão após os tratamentos com mCPP (Fig 29B). Entretanto, a análise da ingestão acumulada ao final de duas horas revelou diferenças significantes entre as doses [$F(3,64)=8,5$; $p=0,001$], entre os períodos [$F(1,64)=36,2$; $p=0,001$] e na interação entre estes fatores [$F(3,64)=3,30$; $p=0,02$]. A ingestão de alimento no acumulado em duas horas é significativamente maior no grupo de animais tratados com veículo no período vespertino quando comparado com a ingestão de alimento no grupo de animais tratados com veículo no período matutino (Fig 30A). No grupo matutino, o tratamento com mCPP não alterou a quantidade de alimento ingerido entretanto, no período vespertino, todas as doses de mCPP provocaram redução dose-dependente na ingestão de alimento sendo que, na maior dose administrada (3,0 mg/kg) a quantidade de alimento ingerido é semelhante ao ingerido pelo grupo matutino (Fig 30A).

Na terceira hora, a análise não revelou diferenças entre os períodos (Fig 29C). Na ingestão acumulada em três horas a análise revelou um efeito entre as doses [$F(3,64)=9,80$; $p=0,001$], entre os períodos [$F(1,64)=37,05$; $p=0,001$], porém, não houve significância na interação entre estes fatores. A ingestão de alimento no acumulado em três horas é significativamente maior no grupo de animais tratados com veículo no período vespertino quando comparado com a ingestão de alimento no grupo de animais tratados com veículo no período matutino (Fig 30B) sendo que, no grupo matutino, o tratamento com mCPP provocou hipofagia significativa após a administração da maior dose testada (3,0 mg/kg) e, no período vespertino, todas as doses de mCPP provocaram redução dose-dependente na ingestão de alimento (Fig 30B). A ingestão em 24

horas não apresentou diferenças entre os períodos após os tratamentos com mCPP (Fig 30C).

O perfil comportamental dos episódios ingestivos foi analisado por ANOVA de duas vias em que se comparou Dose e Período com duração de comer (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento registrados na primeira hora de experimento. Quanto à duração de comer, a análise revelou diferenças significantes entre as doses [$F(3,59)=7,55$; $p=0,002$], entre os períodos [$F(1,59)= 6,03$; $p=0,001$] e na interação entre estes fatores [$F(3,59)=7,20$; $p=0,001$]. A duração do comportamento de comer foi significativamente maior no grupo de animais tratados com veículo no período vespertino quando comparado com o grupo de animais tratados com veículo no período matutino e os tratamentos com mCPP diminuíram a duração do comportamento de comer no grupo vespertino (Fig 31). O efeito do mCPP sobre a frequência dos episódios ingestivos não apresentou diferenças significantes entre os períodos, entretanto, no período vespertino, a administração das duas maiores doses (1,0 e 3,0 mg/kg) provocou redução da incidência do comportamento de comer (Fig 31). Quanto à latência para comer, observa-se que enquanto no período matutino não houve diferenças após os tratamentos com mCPP, a administração de mCPP no período vespertino (1,0 e 3,0 mg/kg) provocou um aumento na latência para comer e o teste de Duncan revelou diferença significativa entre os períodos após a administração da dose 1,0 (mg/kg) (Fig 31).

-Ingestão hídrica

Para a análise das diferenças nos efeitos do mCPP sobre a ingestão hídrica entre os períodos, foi realizada uma ANOVA de

duas vias em que se comparou Dose e Período com a ingestão de água (gramas por 100 gramas de peso corporal) em cada intervalo de tempo (hora-a-hora: 1^ah, 2^ah, 3^ah; ingestão acumulada: 1^ah + 2^ah, 1^ah + 2^ah + 3^ah e 24 hs). A análise da ingestão hídrica hora-a-hora, ou no acumulado de duas, três e vinte e quatro horas, não indicou diferenças significantes nos efeitos do mCPP sobre a ingestão hídrica entre os períodos matutino e vespertino (Fig 32 e Fig 33). Cabe ressaltar, que a ingestão hídrica em três horas e no acumulado de três horas, foi significativamente maior no grupo de animais tratados com veículo no período vespertino quando comparado com o grupo de animais tratados com veículo no período matutino e o tratamento com a dose 3,0 (mg/kg) reduziu a ingestão hídrica (acumulada em três horas) exclusivamente no período matutino (Fig 33).

O perfil comportamental dos episódios de ingestão hídrica foi analisado por ANOVA de duas vias em que se comparou Dose e Período com duração (segundos), frequência (número de episódios ingestivos em uma hora) e latência para a primeira ingestão após o início do experimento, registrados na primeira hora de experimento. Nesta análise, não houve diferença nos efeitos mCPP entre os períodos (Fig 34).

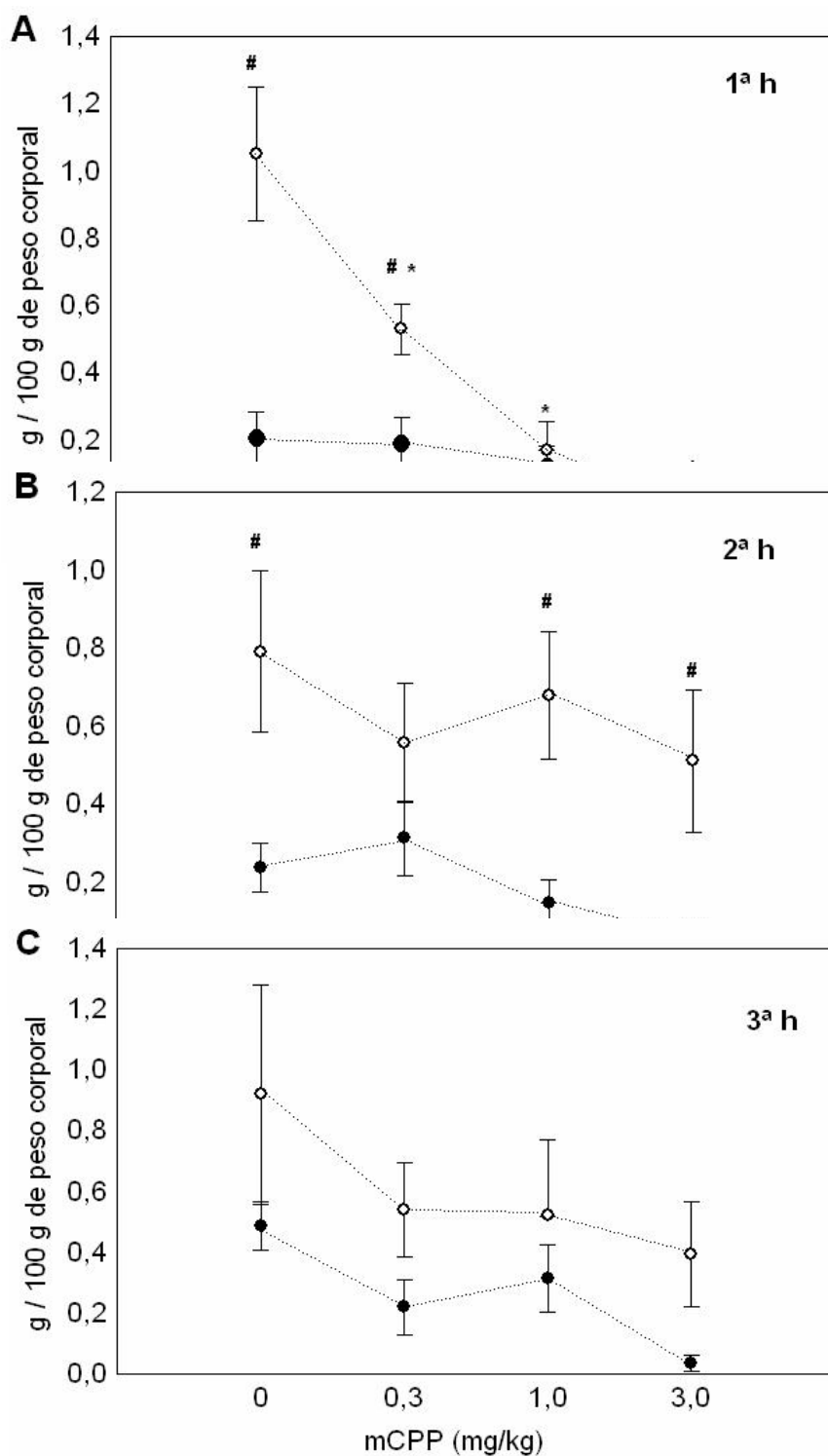


Figura 29 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre a ingestão de alimentos no período matutino e vespertino (M/V): na primeira hora (10-11h / 14-15h)(A), na segunda hora (11-12h/ 15-16h)(B) e na terceira hora de registro (12-13h/ 16-17h)(C). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos (= manhã; i = tarde)

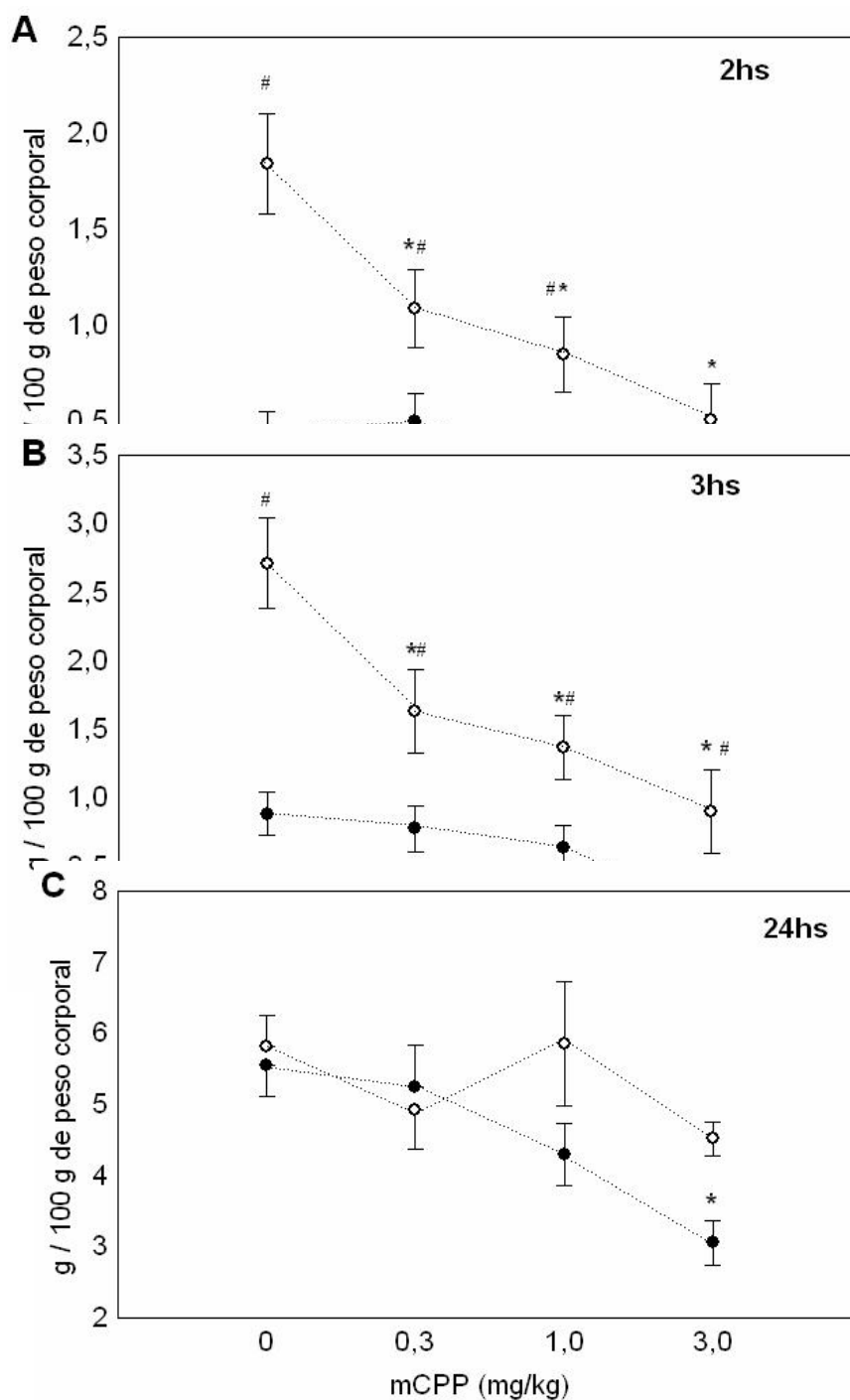


Figura 30 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre a ingestão acumulada de alimentos no período matutino e vespertino (M/V): em duas horas (10-12h/14-16h)(A), em três horas (10-13h/14-17h)(B) e em vinte e quatro horas (C). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos (= manhã; i = tarde)

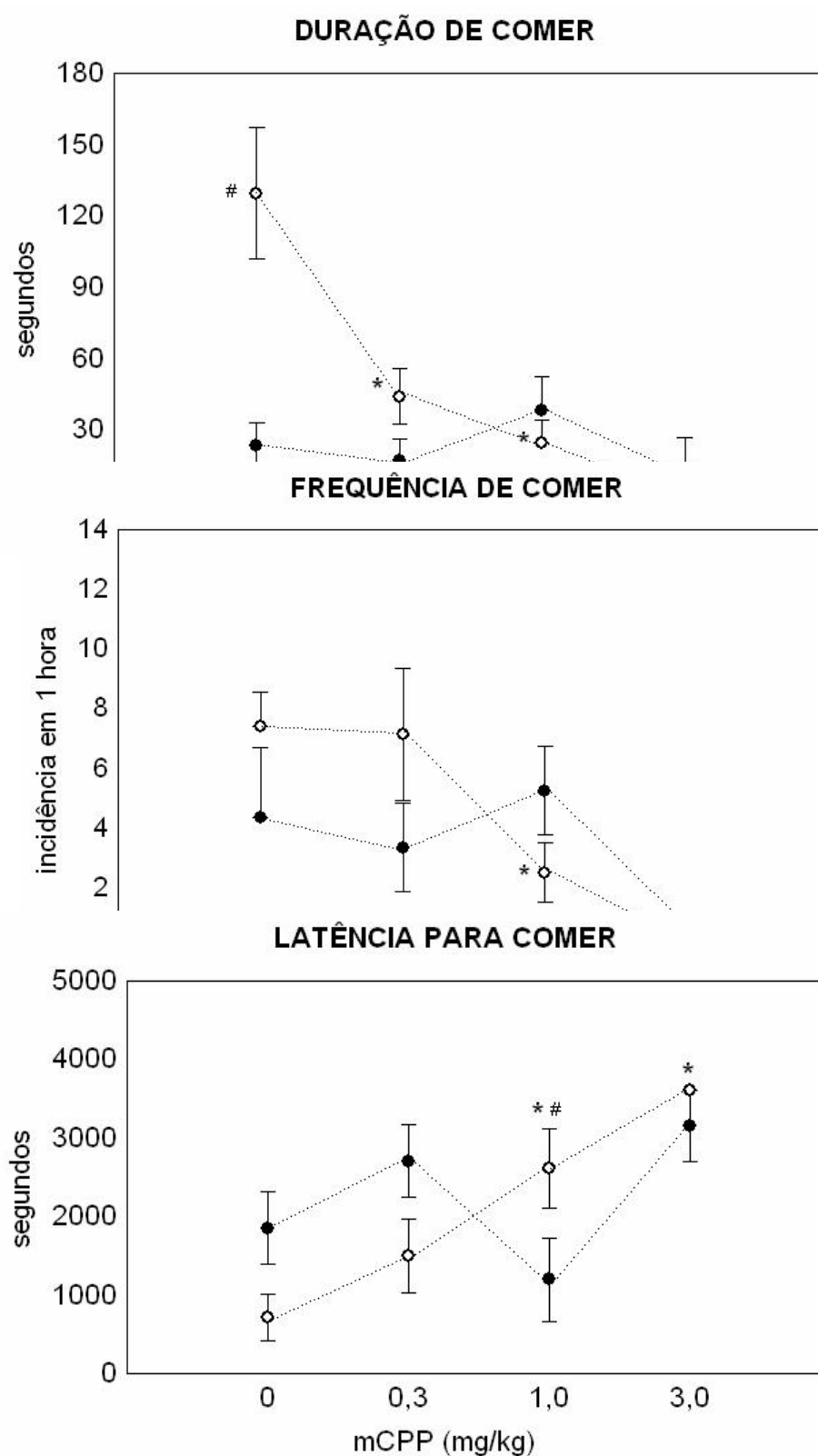


Figura 31 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre duração, frequência e latência para o comportamento de comer no período matutino (10-11h) e no período vespertino (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos (= manhã; i = tarde).

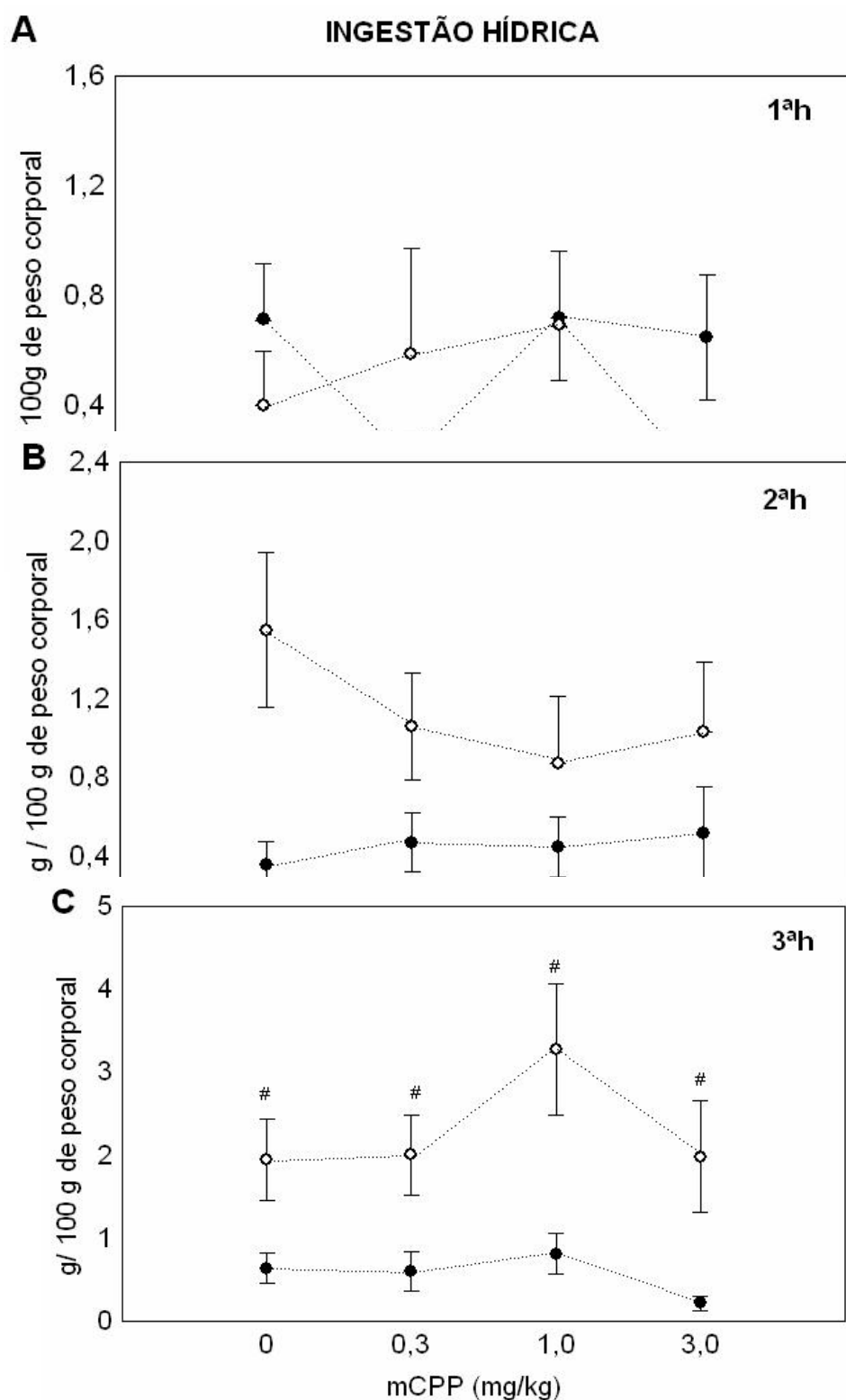


Figura 32 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre a ingestão hídrica no período matutino e vespertino (M/V): na primeira hora (10-11h / 14-15h)(A), na segunda hora (11-12h/ 15-16h)(B) e na terceira hora de registro (12-13h/ 16-17h)(C). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos. (= manhã; i = tarde)

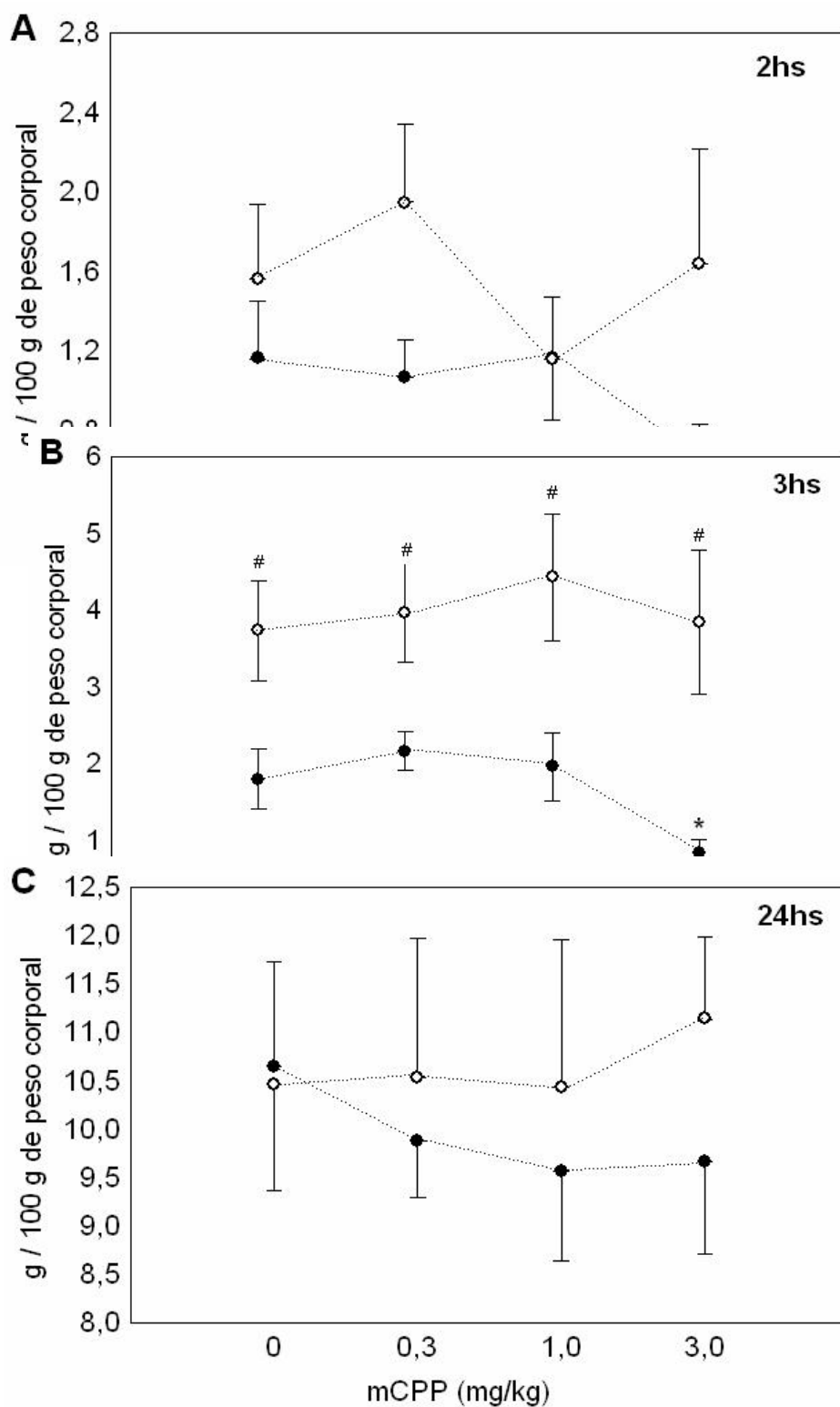


Figura 33 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre a ingestão hídrica acumulada no período matutino e vespertino (M/V): em duas horas (10-12h/14-16h)(A), em três horas (10-13h/14-17h)(B) e em vinte e quatro horas (C). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos (= manhã; i = tarde)

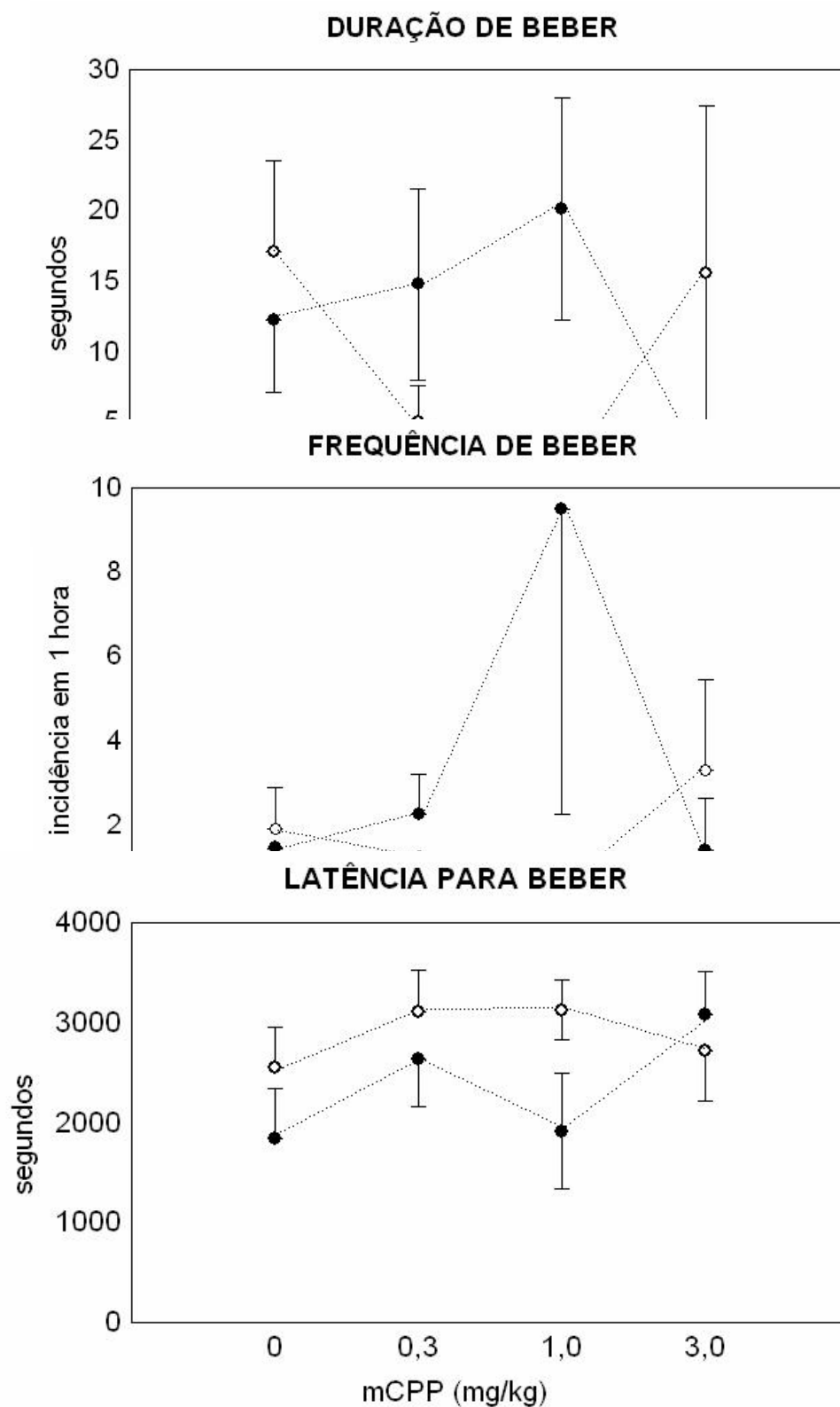


Figura 34 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre duração, frequência e latência para o comportamento de beber no período matutino (10-11h) e no período vespertino (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (= manhã; i = tarde).

3.4.5 Efeitos comportamentais de mCPP no período matutino

Os comportamentos não-ingestivos (auto-limpeza, sono, alerta, exploração e locomoção) na primeira hora de experimento (10-11hs) foram analisados por meio de análise de uma via entre Dose e duração (segundos), frequência (número de episódios em uma hora) e latência (segundos para o primeiro episódio). As injeções de mCPP, no período matutino, diminuíram a duração e a frequência para o comportamento de sono e aumentaram a latência para o primeiro episódio de sono (Tabela 2). Quanto aos comportamentos de exploração, alerta e locomoção, não se observou alterações significantes na duração, na frequência e na latência para o primeiro episódio destes comportamentos. As injeções de mCPP (3,0 mg/kg) aumentaram a latência para o comportamento de auto-limpeza, exclusivamente no período matutino (Tabela 2).

No período matutino, 4 animais (50%) apresentaram movimentos de regurgitação ("MRG") nas duas maiores doses (1,0 e 3,0 mg/kg), enquanto que os animais tratados com a menor dose (0,3 mg/kg) observou-se MRG em 7 dos 8 animais tratados (88,5%). Quanto ao tremor cervical ("TCR"), todas as doses diminuíram a latência e aumentaram a frequência deste comportamento (Fig 35) (Tab 2).

3.4.6 Efeitos comportamentais de mCPP no período vespertino

Os comportamentos não-ingestivos (auto-limpeza, sono, alerta, exploração e locomoção) na primeira hora de experimento (14-15hs) foram analisados por meio de análise de

uma via entre Dose e duração (segundos), frequência (número de episódios em uma hora) e latência (segundos para o primeiro episódio). Injeções de mCPP, no período vespertino, diminuíram a duração e a frequência para o comportamento de sono e aumentaram a latência para o primeiro episódio de sono, na hora analisada. Quanto aos comportamentos de exploração, alerta e locomoção, não se observou diferenças alterações significantes na duração, na frequência e na latência para o primeiro episódio destes comportamentos (Tabela 2).

No período vespertino, foi observado MRG em um animal (12,5%) tratado com a dose 0,3 (mg/kg), um animal (12,5%) tratado com a dose 3,0 (mg/kg) e dois (25%) animais tratados com a dose 1,0 (mg/kg). Quanto ao TCR, o efeito do mCPP no período vespertino foi semelhante ao observado no período matutino, todas as doses aumentaram a frequência e diminuíram a latência para o primeiro episódio (Fig 35)(Tab 2).

3.4.7 Diferenças dos efeitos comportamentais de mCPP entre o período matutino e vespertino

Para a análise das diferenças dos efeitos comportamentais do 8-OH-DPAT entre os períodos foi realizada uma ANOVA de duas vias em que se comparou Dose e Período com duração (segundos), frequência (número de episódios em uma hora) e latência (segundos para o primeiro episódio) dos comportamentos de sono, alerta, exploração, auto-limpeza, alerta e locomoção. Nesta comparação, não ocorreram diferenças nos efeitos do mCPP entre os períodos matutino e vespertino.

Em resumo, a administração de mCPP (3,0 mg/kg) no período matutino provocou redução da ingestão alimentar e redução na

freqüência dos episódios de ingestão de alimento. Todas as doses de mCPP provocaram TCR e MRG e causaram redução do sono. A administração de mCPP no período vespertino provocou redução da ingestão alimentar e redução na duração e freqüência dos episódios ingestivos com efeitos mais intensos do que os tratamentos com mCPP no período matutino. Todas as doses de mCPP causaram redução do sono e movimentos de rotação cervical (TCR). Os eventos de regurgitação foram mais raros que no período matutino.

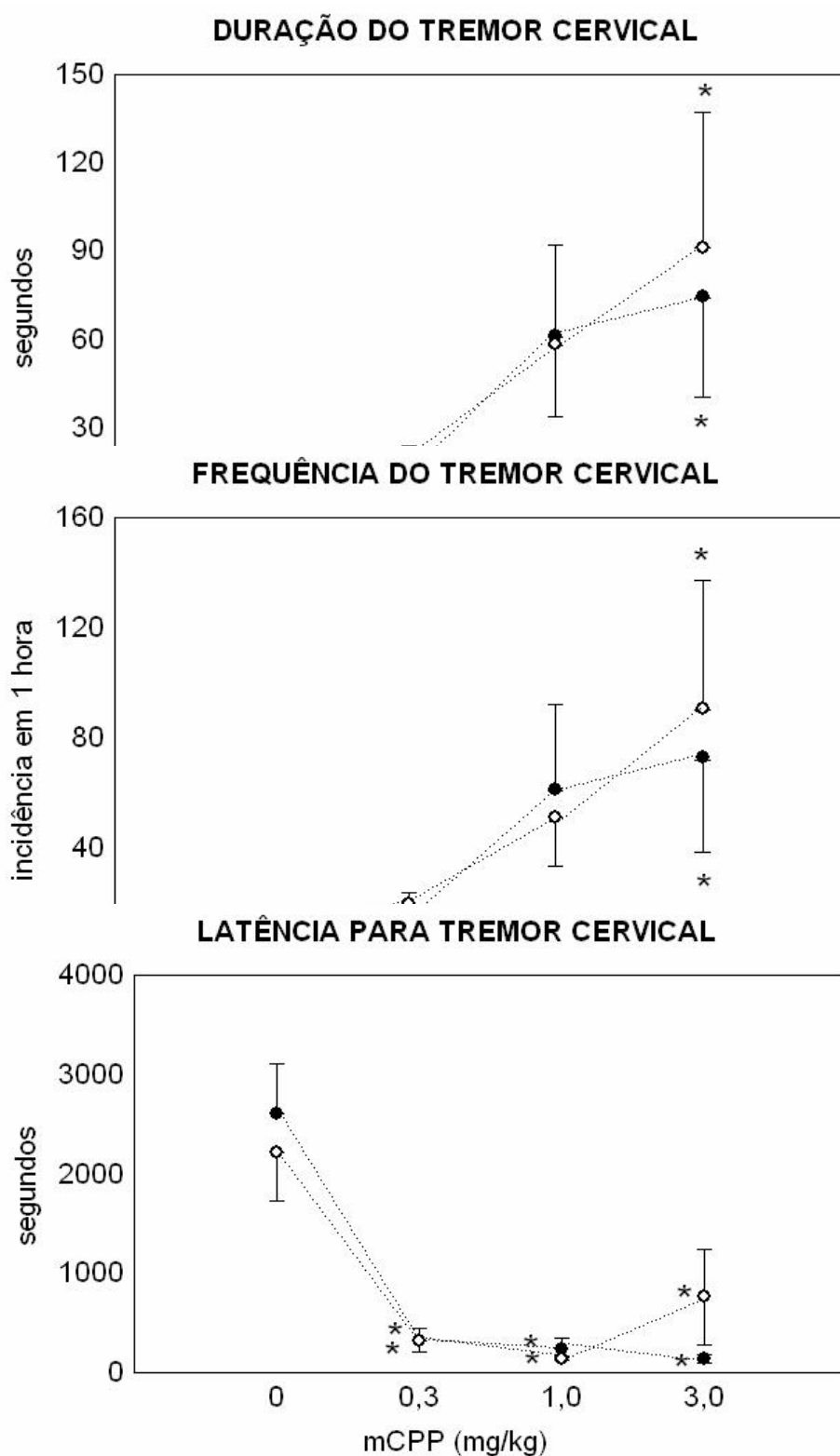


Figura 35 - Efeito de injeções sistêmicas de veículo ou mCPP (0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg) em pombos (N=16) sobre duração, frequência e latência para o comportamento de tremor cervical no período matutino (10-11h) e no período vespertino (14-15h). Todos os dados são expressos em valores de média \pm erro padrão da média. (*) $p < 0,05$, quando comparado ao veículo; (#) $p < 0,05$, diferenças entre os períodos (= manhã; ï = tarde).

Tabela 2. Efeitos de injeções sistêmicas (i.p.) de mCPP sobre duração, frequência e latência dos comportamentos de auto-limpeza, alerta, exploração, locomoção e sono

Comportamento	Período		mCPP (mg/kg) :			
			0	0,3	1,0	3,0
Alerta	Manhã	D	1476±613	1422±1083	1447±1423	2378±1149
		F	26±7	20±8	14±10	21±13
		L	269±350	259±553	1035±1128	207±315
	Tarde	D	1242±774	1254±935	1600±914	1046±1124
		F	32±30	20±10	43±17	50±32
		L	135±321	341±618	19±29	568±1341
Exploração	Manhã	D	1102±675	1726±1013	1553±1032	1046±1103
		F	43±22	109±155	58±41	32±25
		L	15±25	72±146	468±1265	33±41
	Tarde	D	1084±620	1807±703	1483±729	1938±1017
		F	56±26	130±171	67±33	75±24
		L	21±27	20±37	65±104	33±51
Auto-limpeza	Manhã	D	348±321	559±502	346±387	64±110
		F	8±2	21±15	16±13	3±5
		L	630±500	696±583	1071±1584	*2180±1647
	Tarde	D	416±374	349±178	297±229	202±154
		F	10±6	15±10	22±19	16±15
		L	574±591	631±571	489±231	1045±1181
Locomoção	Manhã	D	63±62	162±194	161±148	31±22
		F	23±18	37±33	37±28	14±14
		L	276±432	147±119	78±95	93±79
	Tarde	D	96±82	134±136	513±37	119±128
		F	21±14	38±36	19±7	48±64
		L	214±277	140±104	202±162	198±289
Sono	Manhã	D	478±640	* 31±81	* 71±200	* 1±5
		F	7±6	* 1±2	* 1±4	* 0±0
		L	1579±1324	* 3069±915	* 2885±1380	* 3585±42
	Tarde	D	430±604	*35±80	*101±151	*1±4
		F	6±7	*2±4	*4±7	*0±0
		L	1985±1390	2952±1296	2794±1279	*3475±328

Os dados de duração (D) e latência (L) estão representados em segundos, enquanto os dados de frequência (F) em eventos (média ± E.P.M.). As injeções de mCPP foram administradas em dois períodos do ciclo claro, no período matutino (10 a.m.; n=8) e no período vespertino (14 p.m.; n=8). (*) diferenças estatisticamente significantes em relação às injeções de veículo (ác ascórbico 1%) ($p < 0,05$, teste de Duncan).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT, num período de baixa ingestão de alimentos (matutino), observado nas três primeiras horas e ao final de 24 horas, causaram hipofagia acompanhados por um aumento significativo na latência para o início do consumo de alimento. O consumo hídrico também foi reduzido, porém, na primeira hora, não ocorreram modificações significantes nos parâmetros ingestivos analisados (duração, frequência e latência para o início da ingestão de água).

A administração das doses 0,2, 0,6 e 2,0 (mg /kg) de 8-OH-DPAT, num período de intensa ingestão de alimentos (vespertino), causou hipofagia acompanhados de um aumento na latência para o consumo alimentar. A ingestão hídrica foi menos afetada no período vespertino, uma vez que a administração das duas maiores doses (0,6 e 2,0 mg/kg) reduziu a quantidade de água ingerida e a duração de beber e aumentou a latência para o primeiro episódio de ingestão hídrica. Este efeito foi ainda observado ao final de 24 horas de registro. Um efeito dipsogênico foi observado na quantidade de água ingerida após duas horas da administração da dose 0,06 (mg/kg).

Em ambos os períodos, o 8-OH-DPAT aumentou significativamente a duração do comportamento de sono e diminuiu comportamentos exploratórios (exploração, auto-limpeza e locomoção).

A administração i.c.v. de 8-OH-DPAT, em pombos realimentados após jejum de 24 horas provocou aumento na duração do comportamento de comer (Steffens e cols.,1997). Esses animais não apresentaram diferenças significantes na quantidade de alimento ingerido. Em animais saciados, a

administração i.c.v. de 8-OH-DPAT evocou efeitos dipsogênicos sem alterações na ingestão de alimento (Silva e cols., 2004).

Posteriormente, em estudos realizados por Hackl e cols.(2005), foi observado que injeções de 8-OH-DPAT em diversos sítios do tegmento pontomesencefálico (com destaque a rafe superior que inclui as estruturas paramedianas e da linha média do tegmento pontomesencefálico) foram capazes de causar alterações no consumo de alimentos em pombos com livre acesso à comida. Embora as injeções de 8-OH-DPAT na linha média tenham desencadeado aumentos significantes tanto na ingestão de alimento quanto na ingestão de água, os efeitos dipsogênicos foram mais intensos e consistentes que os efeitos hiperfágicos.

De um modo geral, os dados obtidos nesses estudos realizados com 8-OH-DPAT (Steffens e cols., 1997; Silva e cols., 2004; Hackl, 2005), sugerem um mecanismo de ação exercido por circuitos serotoninérgicos nessas aves semelhante aquele observado em mamíferos, onde a redução de 5-HT na fenda sináptica levaria a um aumento na ingestão hídrica e, de forma menos intensa, na ingestão de alimento. Assim observa-se um paradoxo, sendo que as doses utilizadas no presente experimento, suficientes para diminuir a atividade serotoninérgica central em pombos (Gleeson e cols., 1992), no entanto, não provocaram efeito dipsogênico ou hiperfagia. Em adição, estas doses estão dentro do espectro efetivo como anticonflito (Barret, 1992; Barret e cols., 1994; Mansbach e cols., 1996) em pombos. Nestes experimentos, efeitos sedativos podem ser observados com altas doses numa situação desafiadora (conflito: operar uma balança que pode liberar comida ou choque elétrico). Assim, numa situação de menor desafio ambiental, como a do presente trabalho, o efeito hipnogênico parece competir ou

predominar sobre outros comportamentos como a ingestão hídrica ou alimentar. Injeções centrais de 8-OH-DPAT provocaram aumento na duração do comportamento de sono em pombos (Steffens, 1999; Oliveira, 2003). A ativação de receptores 5-HT_{1A} em pombos pela administração i.c.v. de 8-OH-DPAT provocou antecipação dos sinais de sono, uma vez que ocorreu redução na latência para exibição das posturas típicas de sono e um aumento no tempo em postura de sono. Estes resultados foram observados ser independentes do estado alimentar do pombo, isto é, em pombos saciados ou em jejum de 24h, a administração de 8-OH-DPAT provocou efeitos hipnogênicos (Steffens, 1999). Neste trabalho, o aumento do sono não alterou a resposta dipsogênica induzida pelo 8-OH-DPAT. Entretanto, os autores relataram que por vezes, os episódios ingestivos eram interrompidos por episódios de sono. Em linha com estes dados, a administração de zimelidina, um inibidor da recaptação de 5-HT, aumentou a latência para o sono REM e diminuiu a duração dos episódios de sono REM em pombos (Fuchs e cols., 2006). Estes dados sugerem que neurônios serotoninérgicos participam do controle do sono em pombos, em parte, pela ativação de receptores 5-HT_{1A}.

A administração intravenosa (i.v.) do 8-OH-DPAT em galinhas reduziu a quantidade de alimentos ingerido pelas aves privadas de alimento por 16 horas e, nas aves realimentadas após jejum, provocou hiperfagia (Saadoun e Cabrera, 2001). As doses administradas com efeitos ingestivos foram 0,025 e 0,05 mg/kg, um espectro menor de doses do que o utilizado no presente trabalho. Deve ser notado que as galinhas utilizadas foram selecionadas para crescimento lento (que parecem ser mais sensíveis a drogas que inibem a ingestão de alimento). As diferenças observadas entre pombos e galinhas podem estar

relacionadas com: 1) a ausência de uma análise dos comportamentos não-ingestivos, em particular, comportamentos de sono, locomoção e exploração; 2) o protocolo experimental em que o jejum de 16 horas pode alterar comportamentos não-ingestivos como o sono por exemplo; 3) as diferentes vias de administração (i.m.x i.v.). Entretanto, a hipofagia evocada por injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT em galinhas, sustenta um mecanismo serotoninérgico periférico no controle da ingestão hídrica e alimentar em aves. O envolvimento do sistema serotoninérgico no controle de mecanismos de sono tem sido observado em galinhas, a administração de nialamida (inibidor de monoamina oxidase) reduziu o sono REM, e em periquitos, a administração sistêmica de PCPA, que bloqueia a síntese de 5-HT em mamíferos, provocou insônia prolongada. Estes dados reforçam a idéia de que o sistema serotoninérgico em aves parece ter um papel regulatório sobre o sono.

É interessante notar que os efeitos ingestivos induzidos por injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT em roedores é dependente de ritmo circadiano e estado nutricional (Ebenezer e cols., 2000). Estes fatores estão relacionados com mecanismos regulatórios da ingestão de alimento e parecem exercer influência sobre os efeitos ingestivos do 8-OH-DPAT. Segundo De Vry (2000), agonistas 5-HT_{1A} induziram efeitos bifásicos sobre a ingestão de alimentos, quando se analisou a ingestão horária de alimentos por 12 horas, em que ocorreu hiperfagia nas primeiras duas horas e um efeito hipofágico tardio. Entretanto, doses altas causam hipofagia em todos os intervalos observados. Em linha com estes dados, no presente trabalho, doses altas de 8-OH-DPAT (0,6 e 2,0 mg/kg) causaram intensa hipofagia que persistiu por 24 horas após a administração da droga. Entretanto, este efeito foi mais sensível no período

vespertino, sendo que, a administração de 0.2 (mg/kg) de 8-OH-DPAT reduziu a ingestão de alimento nas primeiras horas de experimento e todas as doses administradas reduziram significativamente o total ingerido em 24 horas. Alguns autores sustentam que o efeito hiperfágico de baixas doses de 8-OH-DPAT está relacionado com a ativação de autoreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} localizados em neurônios serotonérgicos dos núcleos medianos da rafe (NMR) e que o efeito hipofágico pode estar relacionado com a ativação de receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos (de Vry e cols., 2003,). Deve ser notado, que receptores 5-HT_{1A} são encontrados pós-sinápticamente em neurônios serotonérgicos da rafe, e é possível que a estimulação destes receptores esteja envolvida com os efeitos ingestivos do 8-OH-DPAT (Wirtshafter, 2001).

A especulação de que receptores 5-HT_{1A} possuem sensibilidade variável ao longo do dia pode ser verificada pelo fato do período matutino ser o mais sensível às alterações na ingestão hídrica e alimentar de injeções de 8-OH-DPAT. Segundo Currie e Coscina (1993) injeções locais (intra-NMR) de 8-OH-DPAT diminuíram a ingestão de alimentos em experimentos realizados no início o período escuro (período ativo de roedores; neste intervalo, ratos apresentam alta ingestão de alimentos).

Manipulações farmacológicas de receptores serotonérgicos sugerem uma função da serotonina na regulação do sono também em mamíferos. Especialmente os receptores 5-HT_{1A} parecem ser importantes, porém, a função destes receptores na regulação serotonérgica do sono e do alerta não está clara (Bjorvatn, 1998). Registros eletrofisiológicos de neurônios serotonérgicos da rafe de gatos, após a microdiálise de 8-OH-

DPAT, provocaram um aumento significativo de sono REM (Sorensen et al, 2001). Em adição a administração sistêmica de p-MPPI (antagonista seletivo de receptores 5-HT_{1A}), 30 minutos antes da administração de 8-OH-DPAT, reduziu os efeitos do 8-OH-DPAT sobre o sono. Em adição, administração i.p. de p-MPPI induz uma diminuição (relacionada à dose) de sono REM e um aumento (não-relacionado à dose) do alerta acompanhado por uma diminuição do sono de ondas lentas (SWS) (Sorensen, 2000). A administração de 8-OH-DPAT no núcleo dorsal da rafe produziu um aumento no sono profundo (SP) em ratos (Bjorvatn e cols., 1997) e em gatos (Portas e cols., 1996), enquanto outros estados permanecem inalterados. Estes autores sugerem que esta ação seja resultado da estimulação de autoreceptores 5-HT_{1A}, que leva à redução da neurotransmissão serotoninérgica nas áreas de projeção (Bjovartn e cols., 1997) e concomitante desinibição de neurônios colinérgicos mesopontinos promotores de SP e, como consequência, o aumento de SP (Steriade, 1992; McCarley e cols., 1995; Portas e cols., 1996, Bjovartn e cols., 1997).

A administração sistêmica de mCPP em pombos, no período vespertino, provocou redução da ingestão alimentar e redução na duração e frequência dos episódios ingestivos sem alterar a ingestão hídrica. Entretanto, no período matutino, somente a dose 3.0 (mg/kg) foi capaz de alterar significativamente a ingestão de alimento. O pré-tratamento com mCPP (i.c.v.) bloqueou completamente a ingestão de alimento induzida pelo tratamento com adrenalina (Adr) (Sell, 2000). Estes dados sugerem a participação de receptores 5-HT_{2C} e/ou 5-HT_{1B} na resposta hipofágica induzida pela 5-HT endógena.

Não se tem registro na literatura do uso do mCPP em outras aves. Para a discussão dessa parte do trabalho serão utilizados dados da literatura referente ao uso desta droga em ratos.

O mCPP provocou hipofagia em ratos em jejum (Samanin e cols., 1979) e em ratos saciados (Kennett e cols., 1987). A utilização de antagonistas de receptores 5-HT_{2C}, a mianserina (Kennett e Curzon, 1988), metergolina e mesulergida (Hoyer e cols., 1985; Engel e cols., 1986, Hoyer, 1988), bloqueiam a hipofagia mediada pelo mCPP. Estes dados sugerem que a resposta hipofágica do mCPP possa ser mediada por receptores 5-HT_{2C} (Kennett e Curzon, 1988).

Segundo Kennett e Curzon (1998) o mCPP injetado sistêmica ou centralmente (i.c.v.) causou hipofagia e hipolocomoção em ratos e este efeito parece ser, em parte, mediado por receptores 5-HT_{2C}. Entretanto, o fato de a administração da maior dose (3,0 mg/kg) desencadear fenômenos relacionados à regurgitação e tremores cervicais, sugere ainda a possibilidade destes fenômenos interagirem e afetarem a ingestão de alimento. No presente trabalho não se observou efeitos locomotores significativos após todas as doses administradas. Uma justificativa para esta discrepância está nas doses administradas. A administração de 1,0 (mg/kg) em ratos não afetou a ingestão de alimentos nem a locomoção enquanto que a administração de 5 e 10 mg/kg causou efeitos hipolocomotores e hipofágicos. Entretanto, a administração de 0,3 (mg/kg) de mCPP em pombos reduziu a quantidade ingerida de alimentos na primeira hora de registro sem afetar locomoção. Em adição, administração da maior dose (3 mg/kg) não alterou a locomoção, exploração ou alerta. Estes dados sugerem que pombos parecem ser sensíveis à doses mais baixas de mCPP e que a participação

de outros receptores (ex. 1B) pode estar envolvida com as alterações motoras relacionadas à altas doses da droga.

Em ratos, após aproximadamente duas horas da injeção sistêmica de mCPP, um mecanismo de rebote alimentar parece estar envolvido e parte da diminuição da ingesta é compensada. Ao final de 24h após a administração de mCPP, observa-se uma pequena queda na quantidade de ração ingerida pois parte do efeito hipofagiante da primeira hora é compensado nas horas seguintes (Rice e Corwin, 2002). Em pombos este efeito compensatório não foi observado. Entretanto, ao final de 24h a queda na quantidade de ração ingerida foi verificada.

Mudanças na seqüência comportamental associada ao início da saciedade têm sido freqüentemente usadas para investigar o possível mecanismo da anorexia induzida por drogas (Blundell Alikan, 1990; Simanski e Vaydia, 1990; Halford e Blundell, 1993; Halford e cols., 1995; Kitchener e Dourish, 1994). Nestas abordagens, são utilizados os conceitos de saciação e saciedade (Blundell, 1991). De acordo com este autor, saciação é o processo no qual sinais aferentes em consequência do fenômeno ingestivo (estímulos visuais, gustativos, olfativos, o aumento da motilidade gastrointestinal, hormônios liberados durante a digestão ou os metabólitos originados a partir da digestão dos alimentos) desencadeiam o término da refeição. Saciedade se refere aos sinais que impedem o início de uma refeição, determinando o intervalo entre o final de uma refeição e o início de outra. Este fenômeno é intensamente influenciado pela quantidade de calorias ingeridas e pela composição da dieta. Assim, de acordo com esses conceitos, a saciação define o tamanho da refeição (quantidade de alimento ingerido); e a saciedade determina o intervalo entre as refeições. Esses

conceitos serão utilizados a seguir na discussão dos efeitos do mCPP sobre a ingestão de alimento.

Segundo Clifton (1993), o mCPP provoca hipofagia em ratos por aumentar a latência para o início da primeira refeição após um período de privação alimentar. Tipicamente, efeitos hipofágicos de compostos serotoninérgicos tem sido atribuídos à uma aceleração de processos de saciedade (Blundell, 1986). Agentes que liberam serotonina, como a fenfluramina, e compostos que estimulam receptores 5-HT_{2C} e/ou 5-HT_{1B} alteram a saciedade em ratos (Clifton e cols., 1993; Halford e cols., 1998). A administração de mCPP aumentou a latência para comer e diminuiu a duração da primeira refeição após um período de privação alimentar; possivelmente por alterações nos processos de apetite, acelerando a saciação. Segundo De Vry (2000), os efeitos hipofágicos de um componente específico (receptores 5-HT_{2C} ou 5-HT_{1B}) deve incluir múltiplos mecanismos comportamentais, incluindo efeitos sobre a saciedade e apetite. Em pombos, a administração i.c.v. de 5-HT (155 nmol) em pombos privados de alimento por 24 horas provocou redução da quantidade de alimento ingerido acompanhado de redução da duração e um aumento na latência para o início do primeiro episódio ingestivo (Steffens e cols., 1997). Os dados do presente trabalho indicam que o mCPP reduziu a quantidade ingerida e a duração da ingestão e aumentou a latência para o início do primeiro episódio ingestivo. Estes dados sugerem, como o observado em mamíferos, que em pombos, circuitos serotoninérgicos influenciam a ingestão de alimentos por afetarem a saciação e a saciedade e que estes efeitos parecem ser mediados, em parte, pela ativação de receptores 5-HT_{2C} e/ou 5-HT_{1B}.

A administração de mCPP no hipotálamo ou nos ventrículos laterais de ratos causou efeitos hipofagiantes fracos (não significantes) (Kennett et al., 1988) enquanto que a administração das mesmas doses no quarto ventrículo provocaram hipofagia intensa semelhante aquela observada após injeções sistêmicas (Grill et al., 1997). Estes achados sugerem que os efeitos hipofágicos do mCPP são mediados pela ativação receptores 5-HT_{2C} do tronco encefálico. O envolvimento de receptores 5-HT_{1B/2B} pelos quais o MCPP possui afinidade, nesta resposta hipofágica e, os mecanismos comportamentais induzidos por um tipo específico de receptor, não tem sido totalmente descartado (Sills e cols., 1984; Asarch e cols., 1985; Halford e cols., 1997). Entretanto, ratos que não expressam receptores 5-HT_{2C} (knock-out), apresentaram hiperfagia moderada e desenvolveram um fenótipo tardio de obesidade; enquanto que ratos que não expressam receptores 5-HT_{1B} (knock-out) não apresentaram obesidade. Em adição, os ratos 5-HT_{2C} knock-out são menos sensíveis aos efeitos hipofágicos do mCPP (Kennett e Curzon, 1991). Estes dados sugerem que os efeitos hipofagiantes do mCPP são mediados, pelo menos em parte, pela ativação de receptores 5-HT_{2C}.

Ocorreram movimentos de regurgitação (MRG) em grande parte dos animais no período matutino. Entretanto, no período vespertino, a ocorrência de MRG foi menor. Alguns autores têm sugerido a participação de estímulos aversivos no efeito hipofágico induzido pela ativação agonistas de receptores 5-HT_{1/2}. Assim, o teste de aversão gustativa condicionada (CTA, "conditioned taste aversion"), no qual ratos eram apresentados a duas soluções água e sacarina e em condições normais a preferência por sacarina (alta ingestão neste experimento) tem

sido relatada como um aspecto hedônico em ratos. Neste experimento, a administração de doses mCPP, que provocaram hipofagia em experimentos de privação alimentar, provocaram redução na preferência por sacarina (definida pela razão da ingestão de sacarina pela ingestão total de fluidos) (De Vry e cols., 1999; De Vry e cols., 2000). Deve ser ressaltado que esta aversão não implica diretamente um mal-estar, porém esta hipótese deve ser considerada. Estes autores sugerem que uma baixa estimulação (doses baixas à moderadas) de receptores serotoninérgicos do tronco encefálico induz hipofagia enquanto que uma alta estimulação (doses altas) pode resultar em emese ou mal estar. Em linha com esta hipótese, a administração aguda de mCPP em humanos sadios induz efeitos anoréticos, ansiogênicos e nauseantes (Charney, 1987).

Deve ser notado que todas as doses de mCPP causaram redução do sono e movimentos de rotação cervical (TCR). A administração dos precursores serotoninérgicos L-triptofano e L-5-hydroxitriptofano, da serotonina produziram respostas motoras cujo perfil comportamental foi chamado de síndrome serotoninérgica. Quando estes compostos foram administrados em mamíferos, uma série de sinais motores tônicos e repetitivos foi observada. Entre estes, o tremor de cabeça (também relatado como “wet dog shakes” (WDS) – “movimento de cachorro molhado”) (Jacobs e Fornal, 1995). Estes autores sugerem que subpopulações de neurônios serotoninérgicos do tronco encefálico e da medula espinhal são ativados durante comportamentos motores repetitivos e que esta ativação parece estar associada com movimentos de mastigação, auto-limpeza e locomoção. O TCR nos animais tratados com veículo foi raramente observado, com uma baixa frequência, e geralmente relacionado com episódios de auto-limpeza. A administração i.c.v. de DOI

(agonista 5-HT_{2A/2C}) em ratos provocou um aumento dose-dependente na resposta comportamental de WDS (Nagayama e Lu, 1996) e que este efeito apresentou uma distribuição temporal ao longo do dia, com picos de WDS no início do ciclo claro, sucedidos por um período em que, os eventos de WDS foram menos intensos, e um período no final do ciclo claro em que picos de WDS eram novamente observados. Este efeito parece ser mediado por receptores 5-HT_{2A} e exibe um ritmo circadiano. Se correta esta hipótese, é possível sugerir que a hipofagia, observada após a administração de mCPP, seja mediada por receptores 5-HT_{2C} e que, a participação de outros subtipos de receptores podem estar envolvidos com as repostas comportamentais observadas.

Em conclusão, os dados do presente trabalho sugerem que a administração sistêmica de agonistas de receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C} provoca hipofagia em pombos com perfil comportamental distinto - receptores 5-HT_{1A} em pombos podem estar envolvidos no controle do comportamento de sono e receptores 5-HT_{2C/1B} no controle de eventos motores repetitivos e de alerta – e a função destes receptores, assim como o observado em mamíferos, exibe um ritmo circadiano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRIANI VMA. Efeitos da administração intracerebroventricular de serotonina sobre o sono e sobre o eletroscilograma hipocampal em pombos (*Columba livia*). Florianópolis, 2000. Dissertação apresentada à Universidade Federal de Santa Catarina, para a obtenção do grau de mestre em Neurociências.
- BARNES, N. M., SHARP, T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38:1083-1152, 1999.
- BARRETT JE, HOFFMANN SM, OLMSTEAD SN, FOUST MJ, HARROD C, WEISSMAN BA (1989) Behavioral and neurochemical effects of the serotonin (5-HT)_{1A} receptor ligand spiroxatrine. *Psychopharmacology (Berl)* 97:3 319-25
- BARRETT JE (1992) Studies on the effects of 5-HT_{1A} drugs in the pigeon. *Drug Development Research* 26:299-317.
- BARRETT J E, GLEESON S (1992) Discriminative stimulus effects of 8-OH-DPAT in pigeons: antagonism studies with the putative 5-HT_{1A} receptor antagonists BMY 7378 and NAN-190. *Eur J Pharmacol*, 217:2-3 163-71
- BARRETT JE, ZHANG L, GLEESON S, GAMBLE EH (1994 a) Anxiolytic and antidepressant mechanisms of 5-HT_{1A} drugs in the pigeon: contributions from behavioral studies. *Neurosci Biobehav Rev* 18:1 73-83
- BARRETT J E, GAMBLE E H, ZHANG L, GUARDIOLA-LEMAITRE B O (1994 b) Anticonflict and discriminative stimulus effects in the pigeon of a new methoxy-chroman 5-HT_{1A} agonist, (+)S 20244 and its enantiomers (+)S 20499 and (-)S 20500. *Psychopharmacology (Berl)* 116:1 73-8
- BENDOTTI, C., SAMANIN, R. The role of putative 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the control of feeding in rats. *Life Sciences*, 41:635-642, 1987.
- BELL R , HOBSON H (1994) 5-HT-1A receptor influences on rodent social and agonistic behavior: a review and empirical study. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 18: 325-338.
- BJORVATN B, FORNAL CA, MARTIN FJ, METZLER CW, JACOBS BL (1998) The 5-HT_{1A} p-MPP blocks 5-HT_{1A} autoreceptors and increases dorsal raphe unit activity in awake cats. *European Journal of Pharmacology* 356: 167-178.
- BLUNDELL, J E (1986) Serotonin manipulations and the structure of feeding behavior. *Appetite*, 7 (Suppl):39-56.
- BOVETTO S , RICHARD D (1995) Functional assessment of 5-HT 1A-, 1B-, 2A/2C-, and 3-receptor subtypes on food intake and metabolic rate in rats. *Am. J. Physiol.*, 268: R14 - R20.
- BREWERTON TD (1995) Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders. *Psychoneuroendocrinol.* 20: 561-590.
- BRUN SRM, FERNANDES MF, DA LUZ V, PASCHOALINI MA, MARINONETO J (1999) Atypical Angiotensinergic Receptors May Mediate Both

- Angiotensin II- And Serotonin-Induced Water Intake In Pigeons. Annals of the III International Symposium on Vasoactive Peptides, pg 65, (Belo Horizonte, MG - Brazil, 1999)
- CANELLO, M.; RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, M.A. e MARINO-NETO, J. (1993). Food deprivation-vs. intraventricular adrenaline-induced feeding and postprandial behaviors in the pigeon (*Columba livia*). Physiology & Behavior, 54: 1075-1079.
- CHALETT E, MICELI D, PIERRE J, REPÉRANT J, MASICOTTE G, HERBIN M, VESSELKIN NP (1996) Distribution of serotonin-immunoreactivity in the brain of the pigeon (*Columba livia*). Anat. Embryol. 193:209-227.
- CLIFTON, PG; BARNFIELD AM; CURZON G. (1993) Effects of food deprivation and mCPP treatment on the microstructure of ingestive behavior of male and female rats. J Psychopharmacol. 7:257-64.
- COOPER SJ, POSADAS-ANDREWS A (1979) Food and water intake in the non-deprived pigeon after chlordiazepoxide administration. Psychopharmacology (Berl) 65: 99-101
- CURRIE P J, FLETCHER P J, COSCINA D V (1994) Administration of 8-OH-DPAT into the midbrain raphe nuclei: effects on medial hypothalamic NE-induced feeding. Am. J. Physiol 266: R1645-R1651.
- CURZON, G., 1990. Serotonin and appetite. Ann. NY Acad. Sci. 600,521-531.
- DARIO, A.J.S.; LOPES, P.R.C.; FREITAS, C.G.; PASCHOALINI, M.A. e MARINO-NETO, J. (1996) . Electrographic patterns of postprandial sleep after food deprivation or intraventricular adrenaline injections in pigeons. Brain Res. Bull . 39: 249-254.
- DENBOW DM, VAN KREY HP, CHERRY JA (1982) Feeding and drinking response of young chicks to injections of serotonin into the lateral ventricle of the brain, Poultry Sci. 61:150-155.
- DENBOW DM, VAN KREY HP, LACY MP, DIETRICK TJ (1983) Feeding, drinking and body temperature of Leghorn chicks: effects of icv injections of biogenic amines. Physiol. Behav. 31: 85-90.
- DENBOW D M (1984) Body temperature and food intake of turkeys following ICV injections of serotonin. Nutr. Behav. 1:301-304.
- DENBOW D M (1989) Peripheral and central control of food intake. Poultry Sci. 68: 938-947.
- DE VRY J (1995) 5-HT-1A receptor agonists: recent developments and controversial issues. Psychopharmacol., 121: 1-26.
- DE VRY J, GLASER T, SCHUURMAN T, SCHREIBER R, TRABER J (1991) 5-HT_{1A} receptors in anxiety. In: Briley M, File SE, editors. New concepts in anxiety. London: Macmillan Press.
- DE VRY J, SCHREIBER R (2000) Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 24: 341-353.
- DE VRY, J., SCHREIBER, R., DASCHKE, A., JENTZSCH, K. R. (2003) Effects of serotonin 5-HT_{1/2} agonists in a limited-access operant food intake paradigm in the rat. European Neuropsychopharmacology, 1:1-9.

- DOURISH CT, CLARK ML, IVERSEN SD (1988) 8-OH-DPAT elicits feeding and not chewing: evidence from liquid diet studies and a diet choice test. *Psychopharmacology* 95:185-188.
- DOURISH CT. (1992) 5-HT receptor subtypes and feeding behaviour. In BRODLEY PB, HANDLEY SL, COOPER SJ, BARNES NM, COOTE JM. *Serotonin receptor and brain functions*, Pergamon, New York, 179-202.
- DOURISH CT, HUTSON PH, CURZON G. (1985) Low doses of the putative serotonin agonist 8-OH-DPAT elicit feeding in the rat. *Psychopharmacology* 86:197-204.
- DOURISH CT, HUTSON PH, CURZON G. (1986) Para-chlorophenylalanine prevents feeding induced by the serotonin agonist 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology* 89: 467-471.
- EPSTEIN A N, MASSI M (1987) Salt appetite in the pigeon in response to pharmacological treatments. *J. Physiol.*, 393: 555-568.
- FLETCHER P J, COSCINA D V (1993) Injecting 5-HT into the PVN does not prevent feeding induced by injecting 8-OH-DPAT into the raphe. *Pharmacol Biochem. Behav.*, 46: 487-491.
- FUCHS T, SIEGEL J, BURGDORF J., BINGMAN V. A selective serotonin reuptake reduces REM sleep in the homing pigeon (2006) *Physiol. Behav.* 87:575-581.
- FULLER RW, WONG DT. (1989) Fluoxetine: a serotonergic appetite suppressant drug. *Drug. Devel. Resear.* 17:1-15.
- GARATTINI S, MINNINI T, BENDOTTI C, INVERNIZZI R, SAMANIN R. (1986) Neurochemical mechanism of action of drugs which modify feeding via the serotonergic system. *Appetite* 7:15-38.
- GLEESON S, WEISSMAN BA, SEGGER MR, BARRETT JE (1992) Neurochemical effects of 5-HT₁ receptor ligands in pigeons. *Eur J Pharmacol* 229:2-3 109-15
- GLENNON RA, DUKAT M (1995) Serotonin receptor subtypes. in: F.E. Bloom e D.J. Kupfer (eds.) "Psychopharmacology: the fourth generation of progress", p 415-429, New York: Raven Press.
- GILBERT F, DOURISH, CT (1987) Effects of the novel anxiolytics gepirone, buspirone and ipsapirone on free feeding and on feeding induced by 8-OH-DPAT. *Psychopharmacol.*, 93: 349-352.
- HAGEMANN, L.F.; COSTA, C.V.; ZENI, L.Z.R.; FREITAS, C.G.; MARINONETO, J.; PASCHOALINI, M.A. (1998) Food intake after adrenaline and noradrenaline injections into the hypothalamic paraventricular nucleus in pigeons. *Physiol. Behav.*, 64: 645-652.
- HALFORD, J. C. G., BLUNDELL, J. E. Separate system for serotonin and leptin in appetite control. *Ann. Med.*, 32(3):222-232, 2000.
- HALFORD, J. C. G., BLUNDELL, J. E. The 5-HT_{1B} receptor agonist CP-94,253 reduces food intake and preserves the behavioural satiety sequence. *Physiology & Behavior*, 60:933-939, 1996.
- HERDT, M. A. ; Felisbino, M. B. ; Barba, F. D. ; Pereira, G. V.; Faria, M. S. ; Paschoalini, M. A. ; Marino, J. **Padrões temporais da ingestão de alimento em pombos (columba livia)**. Resumo Fesbe: Águas de Lindóia, 2004.

- JACOBS BL, FORNAL CA (1995) Serotonin and behavior. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Rave Press, New York.
- HUTSON PH, DOURISH CT, GURZON G. (1986) Neurochemical and behavioral evidence for mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors. European Journal of Pharmacology, 129: 347-352.
- KARTEN H J, HODOS W A (1967) a stereotaxic atlas of the brain of the pigeon (*Columba livia*), Baltimore: Johns Hopkins Press.
- KELLEY A. E. E C. J. SWANSON, Feeding induced by blockade of AMPA and Kainate receptors within the ventral striatum: A microinfusion mapping study, Behav. Brain Res. 89 (1997) 107-113.
- KENNEDY AJ, GIBSON EL, O'CONNELL MT, CURZON G (1993) Effects of housing, restraint and chronic treatments with mCPP and sertraline on behavioral responses to mCPP. Psychopharmacology 113: 262-268.
- KENNETT GA. 5-HT drugs and eating disorders. Drugs 1998; 1 ; 456-70.
- KENNETT GA, CURZON G. Evidence that mCPP may have behavioral effects mediated by central 5-HT_{1C} receptors. Br J Pharmacol 1988; 88; 94:137-47.
- KENNETT GA, CURZON G. Evidence that the hypofagy induced by mCPP and TFMPP requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors. Psychopharmacology 1988; 103:2016-20.
- KLEVEN MS, KOEK W (1996) Pharmacological characterization of in vivo properties of putative mixed 5-HT_{1A} agonist/5-HT_{2A/2C} antagonist anxiolytics. I. Antipunishment effects in the pigeon. J Pharmacol Exp Ther 276:2 388-97
- KLEVEN MS, KOEK W (1999) Effects of different classes of partial benzodiazepine agonists on punished and unpunished responding in pigeons. Psychopharmacology (Berl) 144:405-410
- KOTLINSKA J, LILJEQUIST S. A characterization of anxiolytic-like actions induced by the novel NMDA/glycine site antagonist, L-701,324. Psychopharmacology (Berl) 1998 Jan;135(2):175-81
- KOEK W, PATOISEAU JF, ASSIÉ MB, COSI C, KLEVEN MS, DUPONT-PASSELAIGUE E, CARILLA-DURAND E, PALMIER C, VALENTIN JP, JOHN G, PAUWELS PJ, TARAYRE JP, COLPAERT FC (1998) F 11440, a potent, selective, high efficacy 5-HT_{1A} receptor agonist with marked anxiolytic and antidepressant potential. J. Pharmacol Exp Ther 287: 266-83
- KUENZEL, W. J. (1994) Central neuroanatomical systems involved in the regulation of food intake in birds and mammals. J. Nutr. 124: 1355S-1370S.
- HESLOP KE, CURZON G (1999) Effect of reserpine on behavioural responses to agonists at 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, and 5-HT_{2C} receptor subtypes. Neuropharmacology 38:883-91
- HUTSON PH, DONOHOE TP, CURZON, G. (1988) Infusion of the 5-hydroxytryptamine agonists RU24969 and TFMPP into the paraventricular nucleus of the hypothalamus causes hypophagia. Psychopharmacol., 195: 550-552.

- HUTSON PH, DOURISH CT, CURZON G. (1986) Neurochemical and behavioural evidence of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors. *European Journal of Pharmacology*, 129 (1986) 347-352
- LEIBOWITZ SF (1990) The role of serotonin in eating disorders. *Drugs*, 39: 33-48.
- LEIBOWITZ, S. F.; ROLAND, C. R.; HOR, L. ; SQUILLARI, V. (1984) Noradrenergic feeding elicited via the paraventricular nucleus is dependent upon circulating corticosterone. *Physiol. Behav.* 32: 857-864.
- LEIBOWITZ SF, SHOR-POSNER G (1986) Hypothalamic monoamine systems for control of food intake: analysis of meal patterns and macronutrient selection. In: M.O. Carube ; J.E. Blundell (Eds), *Psychopharmacology of eating disorders: theoretical and clinical advances*. New York: Raven Press; 1986: 29-49.
- LEIBOWITZ S F, WEISS G, SHOR-POSNER G (1988) Hypothalamic serotonin: Pharmacological, biochemical and behavioral analyses of its feeding suppressive action. *Clin. Neuropharmacol.* 11: S51-S71.
- LEMKEY-JOHNSON N. E W.A. REYNOLDS, Nature and extent of brain lesions in mice related to the ingestion of monosodium glutamate, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 33 (1974) 74-97.
- MALDONADO-IRIZARRY, C. S. , C.J. Swanson e A. E Kelley, Glutamate receptors in the nucleus accumbens shell control feeding behavior via the lateral hypothalamus, *J. Neurosci.* 15 (1995) 6779-6788.
- MANSBACH RS, HARROD C, HOFFMANN SM, NADER MA, LEI Z, WITKIN JM, BARRET JE (1988) Behavioral studies with anxiolytic drugs. V. Behavioral and in vivo neurochemical analyses in pigeons of drugs that increase punished responding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246: 114-120
- MANSBACH RS, ROVETTI CC, MACOR JE (1996) CP-135,807, a selective 5-HT_{1D} agonist: effects in drug discrimination and punishment procedures in the pigeon. *Psychopharmacology (Berl)* Dec 128:3 313-9
- MARTIN LP, JACKSON DM, WALLSTEN C, WASZCZAK BL (1999) Electrophysiological comparison of 5-HT-1A receptor antagonists on dorsal raphe cell firing. *J Pharmacol Exp Ther.* 288: 820-826.
- MILLAN MJ, HJORTH S, SAMANIN R, SCHREIBER R, JAFFARD R, DE LADONCHAMPS B, VEIGA S, GOUMENT B, PEGLION JL, SPEDDING M, BROCCO M (1997) S 15535, a novel benzodioxopiperazine ligand of serotonin (5-HT)_{1A} receptors: II. Modulation of hippocampal serotonin release in relation to potential anxiolytic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 282:1 148-61
- MILLAN MJ, BROCCO M, GOBERT A, SCHREIBER R, DEKEYNE A (1999) S-16924 [(R)-2-[1-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloxy)-ethyl]-pyrrolidin-3yl]-1-(4-fluorophenyl)-ethanone], a novel, potential antipsychotic with marked serotonin_{1A} agonist properties: III. Anxiolytic actions in comparison with clozapine and haloperidol. *J Pharmacol Exp Ther* 288:1002-1014.
- MONTGOMERY A M J, WILLNER P, MUSCAT R (1988) Behavioral specificity of 8-OH-DPAT-induced feeding. *Psychopharmacology* 94:110-114

- MONTGOMERY A M J, GROTTICK A J (1999) Neurotransmitter system interactions revealed by drug-induced changes in motivated behavior. *Pharmacol Biochem Behav.*, 62: 643-657.
- NADER MA, BARRET JE (1989) Neurochemical changes in pigeon cerebrospinal fluid during chronic administration of Buspirone or 8-Hydroxy-2-(di-n-Propylamino)Tetralin (8-OH-DPAT)
- NAGAYAMA H, LU J (1996) Circadian rhythm in the responsiveness of central 5-HT_{2A} receptor to DOI in rats. *Psychopharmacology* 127:113-116
- NAUMENKO KS, POPOVA NK, IVANOVA LN (2001) Role of various types of serotonin receptors in regulation of drinking behavior and salt appetite in vasopressin-deficient baltic rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol 131, n 5, 504-506.
- OLIVEIRA, S.T. *Apetite para sódio induzido farmacologicamente em pombos (Columba livia). Descrição comportamental e efeitos de injeções i.c.v. de 8-OH-DPAT.* Florianópolis, 2003. Dissertação apresentada à Universidade Federal de Santa Catarina, para a obtenção do grau de mestre em Neurociências.
- OLIVIER, B., HERREMANS, A., MOS, J., VAN DRIMMELEN, M., TULP, M., VAN OORSCHOT, R., HIJZEN, T. Discriminative stimulus properties of eltopazine in the pigeon. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64:421-427, 1999.
- PAUWELS, P. J. 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists. *Gen. Pharmac.*, 29:293,303, 1997.
- PLAZNIK A, JESSA M, NAZAR M. The behavioral effects of NMDA antagonists in serotonin depleted rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997 Sep;58(1):159-66
- PLAZNIK A, PALEJKO W, NAZAR M, JESSA M. Effects of antagonists at the NMDA receptor complex in two models of anxiety *Eur Neuropsychopharmacol* 1994 Dec;4(4):503-12
- PRZEGALINSKI E, TATARCZYNSKA E, DEREN-WESOLEK A, CHOJNACKA-WOJCIK E Anticonflict effects of a competitive NMDA receptor antagonist and a partial agonist at strychnine-insensitive glycine receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1996 May;54(1):73-7
- ROBERTS, C., PRICE, G. W., MIDDLEMISS, D. N. Ligands for the investigation of 5-HT autoreceptor function. *Brain Research Bulletin*, 56:463-469, 2001.
- SAADOUN A, CABRERA MC (2001) Effect of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on food and water intake in chickens. *Physiology & Behavior* 75:1-5.
- SALLER CF, STRICKER EM.(1976) Hyperphagia and increased growth in rats after intraventricular injection of 5,7-dihydroxytryptamine. *Science* 192:385-387.
- SAMANIN R, GRIGNASCHI, G (1996) Role of 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes in satiety and animal models of eating disorders. in: *Drug Receptor Subtypes and Ingestive Behaviour*. S J Cooper e P G Clifton (eds.), cap. 3 , pp. 39-58, London: Academic Press.

- SCHREIBER R, BROCCO M, DE LADONCHAMPS BL, MILLAN MJ (1995) .Involvement of 5-HT_{1A} receptors in the anxiolytic action of S 14671 in the pigeon conflict test. *Pharmacol Biochem Behav* 51: 211-215.
- SELL IM. Efeito da administração central de serotonina, mk-212 e mCPP sobre a ingestão de alimentos induzida pela adrenalina em pombos (*Columba livia*). Florianópolis, 2000. Dissertação apresentada à Universidade Federal de Santa Catarina, para a obtenção do grau de mestre em Neurociências.
- SELL, IM; PASCHOALINI, M A; MARINO-NETO, J (2000) Effects of central injections of 5-HT, MK-212 or m-CPP on adrenaline-induced feeding behavior in pigeons. XV Reunião Anual da FESBE, Caxambu, MG, *Anais*.15: 253.
- SILVA RA, OLIVEIRA ST, HACKL LPN, SPILERE CI, FARIA MS, MARINO-NETO J, PASCHOALINI MA (2004). Ingestive behaviors and metabolic fuels after central injections of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D/1B} receptors agonists in the pigeon. *Brain Research* 1026: 275-283.
- SIMANSKY, K. J. (1995) Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav. Brain Res.* 73: 37-42.
- SIMANSKY, K J (1996) 5-HT receptor subtypes influencing feeding and drinking: Focus on the periphery. In: *Drug Receptor Subtypes and Ingestive Behaviour*. S J Cooper e P G Clifton (eds.), cap. 4, pp. 59-98, London: Academic Press.
- SORENSEN E, GRONLI J, BJORVATN B, URSIN R (2001) The selective 5-HT_{1A} receptor antagonist p-MPPI antagonizes sleep-waking and behavioral effects of 8-OH-DPAT in rats. *Behavioral Brain Research* 121: 181-187.
- STEFFENS SM, CASAS DC, MILANEZ BC, FREITAS CG, PASCHOALINI MA, MARINO-NETO J. (1997 a) Hypophagic and dipsogenic effects of central 5-HT injections in pigeons. *Brain Res. Bull.*, 44: 681-688.
- STEFFENS S M., CASAS DC., MILANEZ B C, FREITAS CG, PASCHOALINI MA, MARINO-NETO J (1997 b) Participação de receptores 5-HT_{2a-2c} e 5-HT₃ na regulação da ingestão de alimentos e água em pombos. XIX Congresso Latinoamericano de Ciencias Fisiológicas, 1997, vol. 19, p. 22, Caracas, Venezuela, *Anales*....., Caracas: ALACF.
- STEFFENS SM, HACKL LPN, MARINO-NETO J, PASCHOALINI MA (1999 a) Efeitos do tratamento previo com antagonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1a}, 5-HT_{2/1c} e 5-HT₃ sobre a resposta hipofágica desencadeada pela administração central de serotonina em pombos. In: Reunião Anual da Federação das Sociedades de Biologia Experimental, XIV, 1999, Caxambu. *Anais*... São Paulo: FESBE p21
- STEFFENS, SM; LPN HACKL; MARINO-NETO, J. E M.A.PASCHOALINI (1999 b) Efeitos do tratamento previo com antagonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1a}, 5-HT_{2/1c} e 5-HT₃ sobre a resposta dipsogênica desencadeada pela administração central de serotonina em pombos. In: Reunião Anual da Federação das Sociedades de Biologia Experimental, XIV, 1999, Caxambu. *Anais*... São Paulo: FESBE p. 22
- SUGIMOTO Y, YAMADA J, YOSHIKAWA T (1999) A neuronal nitric oxide synthase inhibitor 7-nitroindazole reduces the 5-HT_{1A} receptor against 8-OH-DPAT-elicited hyperphagia in rats. *Eur J Pharmacol* 376: 1-5.

- THIBAULT L (1992) Influence of feeding paradigm in rats on temporal pattern of: II. Brain serotonergic and catecholaminergic systems. *Chronobiology International* 9: 19-34.
- VARNÄS, K., HALL, H., BONAVENTURE, P., SEDVALL, G. Autoradiographic mapping of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors in the post mortem human brain using [³H]GR46611 125743. *Brain Research*, 915:47-57, 2001.
- VOIGT JP, FINK H, MARSDEN CA (1995) Evidence for the involvement of the 5-HT-1A receptor in CCK induced satiety in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 351: 217-220.
- WAEBER, C., SCHOEFFTER, P., HOYER, D., PALACIOS, J. M. The serotonin 5-HT_{1D} receptor: a progress review. *Neurochemical Research*, 15:567-582, 1990.
- WAEBER, C., SCHOEFFTER, P., PALACIOS, J. M., HOYER, D. 5-HT_{1D} receptor in guinea-pig and pigeon brain: radioligand binding and biochemical studies. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 340:479-485, 1989.
- WELTZIN TE, FERNSTROM MH, KAYE WH (1994) Serotonin and bulimia nervosa. *Nutr. Rev.*, 52: 399-408.
- WOLFF MC, LEANDER JD (1998) Selective serotonin reuptake inhibitors potentiate 8-OH-DPAT-induced stimulus control in the pigeon. *Eur J Pharmacol* 345:35-39.
- ZEIGLER H P, GREEN H L, SIEGEL J (1972) Food and water intake and weight regulation in the pigeon. *Physiol. Behav.*, 8: 127-134.
- ZIEGLER HP, GREEN HL, LEHRER R (1971) Patterns of feeding behavior in the pigeon. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 76: 468-477.
- ZENI, L. A. Z. R. , H. B. K. SEIDLER, N. A. S. CARVALHO, C. G. FREITAS, J. MARINO-NETO E M. A. PASCHOALINI, Glutamatergic control of food intake in pigeons: Effects of central injections of glutamate, NMDA, and AMPA receptor agonists and antagonists, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 65 (2000) 67-74.